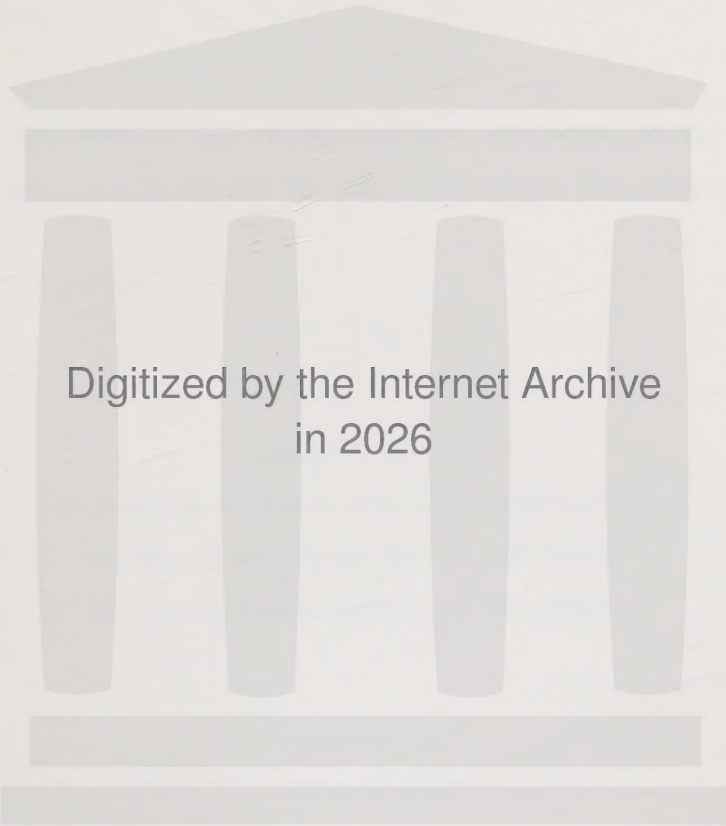


**Die Wirkung des synthetischen
gastrinanalogen Heptapeptides auf die
Magensekretion der Ratte**

Wolfgang Siler

1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548322_0039

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.F.Holle

DIE WIRKUNG DES SYNTHETISCHEN GASTRINANALOGEN
HEPTAPEPTIDES AUF DIE MAGENSEKRETION DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Siler

aus

Augsburg

München

1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Dr. H. Welsch
Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.1970



Am Montag, den 19. April 1944, um 10 Uhr
wurde in der Schule der Unterricht abgehalten

1. Schreiben

2. Die Geschichte der Luftschiffahrt

3. Die Flugzeuge der Gegenwart

4. Die Luftschiffahrt heute

5. Luftschiffahrt Meinen lieben Eltern

6. Flugzeug

7. Luftschiffahrt der Gegenwart

8. Luftschiffahrt heute

9. Luftschiffahrt heute

DIE WIRKUNG DES SYNTHETISCHEN GASTRINANALOGEN
HEPTAPEPTIDES AUF DIE MAGENSEKRETION DER RATTE

1. Einleitung
2. Zur Geschichte der Magenphysiologie
3. Die Physiologie der Magensekretion
4. Das Magenhormon Gastrin
5. Eigene Untersuchungen
6. Ergebnisse
7. Besprechung der Ergebnisse
8. Zusammenfassung
9. Literaturverzeichnis

1. EINLEITUNG

EDKINS postulierte im Jahre 1905 einen hormonähnlichen Stoff im Antrum des Magens, den er Gastrin nannte. Mehr als 30 Jahre glaubte man, dieser auf die Magensäureproduktion des Magens sekretionsaktiv wirkende Stoff sei mit Histamin identisch. Erst 1938 gelang es KOMAROW aus der Antrumschleimhaut einen histaminfreien Extrakt herzustellen, der ebenfalls zur Stimulation der Magensekretion führte. Seine Vermutungen, daß es sich bei dem sekretionsaktiven Stoff um ein Protein handeln müsse, wurde durch die Aufklärung des aus 17 Aminosäuren bestehenden Gastrins durch GREGORY und TRACY 1964 bestätigt. Als aktives Zentrum des Hormons wurde das C-terminale Tetrapeptid mit der Sequenz Try-Met-Asp-Phe-NH₂ erkannt. Das Fehlen dieser Gruppe führt zur fast vollständigen biologischen Unwirksamkeit des Gastrinmoleküls. In Fortsetzung dieser Erkenntnisse wurden weitere gastrinwirksame Oligopeptide synthetisiert und ihre biologische Wirkung überprüft.

Das synthetische, analoge Pentapeptid hat sich inzwischen über die experimentelle Anwendung hinaus in der Klinik als brauchbar für Sekretionsuntersuchungen am Magen erwiesen. Da bei gleicher maximaler Wirkung auf die Sekretionsleistung der Belegzelle weniger Nebenwirkungen beobachtet wurden, hat der Pentagstrintest teilweise schon den bekannten Histamintest ersetzt.

Die vorliegenden Untersuchungen befassen sich mit der Sekretionsaktivität des gastrinwirksamen Heptapeptides am Rattenmagen im Hinblick auf seine mögliche Anwendung als Sekretionstest am menschlichen Magen.

2. ZUR GESCHICHTE DER MAGENPHYSIOLOGIE

Zwischen der Ansicht der Babylonier und Ägypter, daß die Verdauung im Magen durch Dämonen zustande gebracht und daß jede Störung dieses Vorganges durch eine Verärgerung dieser Dämonen hervorgerufen würde, und unseren heutigen Kenntnissen der Physiologie und Pathophysiologie der Digestion und Resorption liegen manche interessante Aspekte der historischen Entwicklung.

HIPPOKRATES (460-375 v.Chr.) verglich den Verdauungsvorgang mit dem Kochen, wobei die Hitze des Blutes die Verdauung der Speisen verursacht. Auch ARISTOTELES (384-322 v.Chr.) glaubte, daß die Speisen im Magen durch einen Prozeß des Kochens (coctio) in Brauchbares und Unbrauchbares zerlegt werden. Der römische Arzt CLAUDIUS GALENUS VON PERGAMONT (200-131 v.Chr.) erkannte schon richtig, daß die Verdauung bereits im Munde beginnt, wenn auch die eigentlichen Vorgänge der Verdauung als "coctio" betrachtet wurden (51).

Diese Vorstellungen über die Funktion des Magens blieben bis ins Mittelalter allgemeines Gedankengut. Man hielt den Verdauungsvorgang für einen Prozeß des Kochens (coctio) oder einen Fäulnisprozeß (putrefactio) oder glaubte, daß die Nahrung nur durch mechanische Zerkleinerung (trituration) verdaut würde.

Erst die Arbeiten von Andreas VESALIUS (1515-1564) vermochten die Physiologie in neue Bahnen zu lenken. Vesalius, der bei den Galenisten Günther von Andernach und Jakobus Sylvius (1479-1555) in Paris in die Lehre ging, sich jedoch bald danach von den Fesseln der Tradition zu lösen vermochte, machte die Anatomie zum Fundament der Medizin. Obwohl er selbst keinen direkten Beitrag zur Physiologie des Magens lieferte, ebnete er durch seine detaillierte Beschreibung der Blut- und Nervenversorgung des Magens den Weg für die Erfassung seiner physiologischen Funktion.

Johann Babtist van HELMONT (1577-1644), dessen geistiger Vorgänger Paracelsus war, deutete den Verdauungsprozeß als einen Vorgang chemischer Zerlegung durch Stoffe, die er als "Fermentum" bezeichnete. Er stellte damit fest, daß nicht die Wärme die Speisen verdaut und ihre Zersetzung und Gärung bedingt, sondern daß die Körperwärme ein Produkt der Gärungsvorgänge ist. Dies bedeutete bereits einen entscheidenden Schritt in Richtung der heutigen Erkenntnisse über die Digestion und Resorption der Nahrung (38).

Regnier de GRAAF (1641-1673) gewann erstmals durch Fistelung der Speichel- und Bauchspeicheldrüsen am überlebenden Tier reine Verdauungssäfte zum Zwecke physiologischer Studien (23). Doch leider wurde seine Methode erst 300 Jahre später auf die Magenphysiologie übertragen.

Albrecht von HALLER (1708-1777) kann als Begründer der wissenschaftlichen Physiologie betrachtet werden. In seinem achtbändigen Handbuch "Elementa physiologiae corporis humani" (1766) wurde erstmals das gesamte, auf den Grundlagen der Anatomie aufgebaute und erarbeitete Wissen einheitlich zusammengefaßt. Im 6. Band beschreibt er die Anatomie und Physiologie der Verdauung. Die Blutversorgung der Bauchorgane (Tripus Halleri) und die vagale Innervation werden beschrieben. Haller hat auch als erster die Bedeutung der Vagusdurchtrennung für die Magensaftsekretion erkannt (32). Sein Werk stellt die Grundlage für die Entwicklung der Physiologie zu einer wissenschaftlichen Disziplin dar.

Ein Meilenstein in der Geschichte der Magenphysiologie bedeuteten die Arbeiten des französischen Naturforschers René Antoine de REAUMUR (1683-1757), den auch A. von Haller im 6. Band seiner Enzyklopädie zitiert. Zahme Gabelweihen ließ er kleine mit Fleisch und anderen Substanzen gefüllte Röhrchen verschlingen und untersuchte den Inhalt, nachdem die Tiere die Röhrchen mit dem Gewöll wieder erbrochen hatten. Er gewann auch fast reinen Magensaft mit Hilfe von verschluckten und wieder erbrochenen Schwämmchen (67). Nach seinem Tode wurden seine Untersuchungen durch Lazzaro SPALLANZANI (1729-1799) fortgesetzt. Mit

der Réaumur'schen Methode stellte er Versuche über die Wirkung von Verdauungssäften an zahlreichen Tierspezies und an sich selbst an. Er konnte zeigen, daß die Nahrung im Magen durch einen eigenartigen chemischen Zersetzungs Vorgang verdaut wird, der auf die auflösende Wirkung des, nach seiner Meinung manchmal sauren, manchmal alkalischen Magensaftes zurückzuführen sei (75).

Im Jahre 1803 veröffentlichte der praktische Arzt Jakobus HELM (1761-1831) in Wien zwei Krankengeschichten über Patienten mit posttraumatischen Magen fisteln, an denen er Untersuchungen über die Verdaulichkeit verschiedener Nahrungsmittel durchführte (37).

Doch seine Methode des Studiums der Magenphysiologie wurde erst 30 Jahre später durch die klassischen Versuche von William BEAUMONT (1785-1853) mit dem kanadischen Jäger St. Martin, der als Folge einer Schußverletzung eine Magen fistel behalten hatte, bekannt. Er beschrieb die unterschiedliche Verdaulichkeit verschiedener Nahrungsmittel und konnte die Veränderungen der Speisen im Magen direkt beobachten (6).

Der englische Arzt, Chemiker und Privatgelehrte William PROUT (1785-1850) veröffentlichte im Jahre 1824 die Ergebnisse seiner Untersuchungen, bei denen er eindeutig die Salzsäure als die Magensäure des Menschen festgestellt hatte (65).

Die Entdeckung des Pepsins verdanken wir der Dissertationsarbeit von J.N. EBERLE (1834). Ihm fiel auf, daß ein nur aus Salzsäure allein hergestellter künstlicher Magensaft nicht in der Lage war, Nahrungsbestandteile verschiedener Art zu verdauen. Er folgerte, daß für die Digestion neben der Salzsäure ein weiteres wirksames Prinzip notwendig ist (19). Theodor SCHWANN (1810-1882) bestätigte zwei Jahre später die Entdeckung Eberles und verlieh dessen verdauendem Prinzip den Namen Pepsin. Er erkannte auch, daß Pepsin erst durch die Einwirkung von Salzsäure gebildet wird (68).

Rudolf Peter HEIDENHAIN (1834-1897), entschied im Jahre 1870 den jahr-

zehntelangen Streit um den Ort der Pepsinbildung durch eine geniale Versuchsanordnung: er betrachtete frisch isolierte Fundusdrüsen in einem Tropfen verdünnter Salzsäure unter dem Mikroskop und stellte fest, daß zuerst die dunklen Hauptzellen zerstört wurden. Er schloß daraus, daß auch in diesen Zellen das Pepsin gebildet wird, da bei der Selbstverdauung der Schleimhaut höchstwahrscheinlich diejenigen Zellen zuerst zerstört werden, die das Ferment enthalten (36).

Die Rolle des N. vagus für die Magensaftsekretion konnte der Russe Ivan Petrowitsch PAVLOV (1849-1936) mit seinem klassischen Scheinfütterungsexperiment im Jahre 1889 aufzeigen. Hunde mit einer Oesophagus- und Magenfistel fütterte er mit Fleischstücken, die aus der Oesophagusfistel herausfielen und wieder verschluckt wurden. 5 bis 7 Minuten nach Fütterungsbeginn erfolgte eine kräftige Magensaftsekretion, die auch nach Beendigung der Scheinfütterung noch für 2 bis 4 Stunden anhielt. Nach cervikaler Durchtrennung beider Nn. vagi gelang auch nach stundenlanger Scheinfütterung keine Stimulation der Magensaftsekretion. Später konnte Pavlov auch zeigen, daß sowohl Beleg- als auch Hauptzellen unter dem Einfluß des N. vagus stehen (62).

Der lange Streit im 19. Jahrhundert über die Natur der Magensäure fand 100 Jahre später eine Parallele bezüglich des Antrumphormons Gastrin.

Im Jahre 1905 postulierte John Sidney EDKINS vor der Royal Society in London die Existenz eines im Magenantrum gebildeten Hormons, das die Salzsäureproduktion stimuliert. Er nannte es in Anlehnung an das 1902 von Bayliss und Starling gefundene Sekretin, das die Pankreassekretion stimuliert, Gastrin. Edkins stützte sich dabei auf Befunde, wonach Extrakte der Pylorusschleimhaut von Schweinen die Magensaftsekretion von anaesthesierten Katzen nach intravenöser Injektion stark anregten. Im Gegensatz dazu ergaben Fundusschleimhautextrakte keine Stimulation (20). Da er seine Theorie nicht beweisen konnte, wurde sie kurze Zeit später der heftigsten Kritik unterworfen. Das wichtigste Gegenargument war, daß sich die Magensaftsekretion auch durch Extrakte aus anderen Darm-

abschnitten und Körperorganen stimulieren lasse. Die dafür in Frage kommende Substanz wurde im Jahre 1911 durch H. DALE und P. LAIDLAW als Histamin identifiziert (13). Nachdem L. POPIELSKI im Jahre 1919 gefunden hatte, daß Histamin das stärkste Stimulans der Magendrüsen ist, schien damit bewiesen zu sein, daß das Edkins'sche Gastrin mit dem Histamin identisch ist (64).

Im Jahre 1923 stellte H. SMIDT in Jena fest, daß bei Hunden mit Magen-fisteln nach der Resektion des Antrums die gastrische Phase der Magensaftsekretion völlig ausfiel (74). Für die Richtigkeit der Theorie Edkins' sprachen auch Befunde von A.C. IVY und J. FAREL. Sie transplantierten 1925 einen Heidenhain-Funduspouch frei in die Brustdrüse einer säugenden Hündin. Im Nebemagen, der zum Hauptmagen keine Nerven- und Gefäßverbindung mehr hatte, fand sich nach Fütterung des Tieres eine deutlich meßbare Säuremenge (41).

S.A. KOMAROV gelang es dann 1938 durch eine neue Methode aus Antrum-schleimhautextrakten von Schweinen, Katzen und Hunden eine Proteinfraction auszufällen, die histaminfrei war und trotzdem die Magensaftsekretion stark stimulierte (45). Auch von anderen Arbeitsgruppen wurden in den folgenden Jahren gastrinhaltige Präparate hergestellt, die bereits Aussagen über die chemischen und physiologischen Eigenschaften des Gastrins gestatteten. Die Reindarstellung des Hormons, zunächst vom Schweinemagen, gelang jedoch erst im Jahre 1964 R.A. GREGORY und seiner Mitarbeiterin Hilda TRACY (26).

3. DIE PHYSIOLOGIE DER MAGENSEKRETION

Die Magensekretion ist in 2 Perioden getrennt: in die interdigestive Sekretion (Nüchtern- oder Basalsekretion) und die digestive Sekretion während der Verdauungsperioden, die seit Pavlov's klassischen Versuchen an Fistelhunden in die kephalische (nervöse) Phase, die gastrische (humorale) Phase und die intestinale Phase unterteilt wird.

Die kephalische (nervöse) Phase der Magensekretion wird ähnlich wie der Salivationsreflex ausgelöst. Einmal führt das Sehen, Riechen und die Vorstellung schmackhafter Speisen zu einer psychischen Magensekretion ("Appetitsaft"), zum anderen bewirkt der Reiz der aufgenommenen Speisen auf die Geschmacksknospen der Mundhöhle die Auslösung der Sekretion. Die psychische Magensekretion verläuft bedingt reflektorisch, die Sekretion nach Reizung der Geschmacksknospen direkt reflektorisch. Der efferente Schenkel des Reflexbogens ist in jedem Falle der N. vagus. Seine Erregung führt zu einem starken Sekretionsreiz sowohl der Beleg- als auch der Hauptzellen. Wir finden demnach im Magensaft der nervösen Phase hohe Konzentrationen an Salzsäure und Pepsin.

Die gastrische oder humorale Phase kommt in Gang, wenn das Magenantrum gereizt wird. Entsprechende Stimulantien sind die Distension des Antrums und der lokal chemische Reiz an der Antrumschleimhaut durch Fleischextrakte, Eiweißkörper und ihre Spaltprodukte, Äthylalkohol und Coffein. Dabei wird das Antrumphormon Gastrin freigesetzt, welches die Salzsäure- und Pepsinsekretion stimuliert. Die gastrische Phase ist unabhängig von der vagalen Innervation des Magens denn auch nach Fütterung von cervikal vagotomierten Tieren werden die Fundus-Corpusdrüsen des Magens zur Salzsäureproduktion angeregt, wenn auch die Sekretion schwächer ist als bei intakter vagaler Innervation des Magens (61).

Die intestinale Phase spielt gegenüber der kephalischen und der antralen Phase der Magensekretion eine untergeordnete Rolle. Sie wird ausgelöst

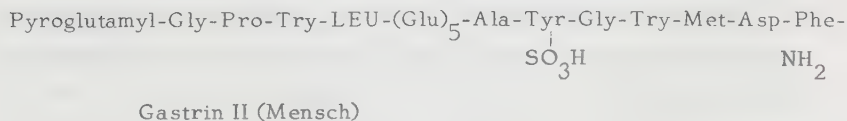
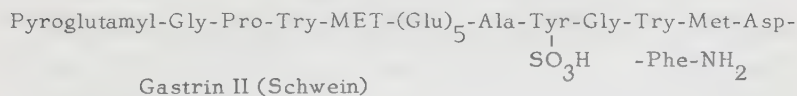
während der Dünndarmpassage der Nahrung. Die Perfusion einer denervierten Dünndarmschlinge mit Fleischextrakten, Albumosen oder Peptonen führt am freitransplantierten Fundus-Nebenmagen ebenfalls zu einer Steigerung der Magensaftsekretion (24). In gleicher Weise wirken intra-venöse Injektionen von Extrakten von Dünndarmschleimhaut, die während der Verdauung entnommen wurde. Dies spricht dafür, daß auch während der Nahrungspassage in der Dünndarmschleimhaut ein Stoff gebildet wird, der auf dem Blutweg die Magendrüsen zur Sekretion anregt. Bei diesem Stoff soll es sich ebenfalls um Gastrin oder um ein gastrinähnliches Hormon handeln, das deshalb "intestinales Gastrin" genannt wird.

Nach Untersuchungen von DRAGSTEDT et al. 1950 entfällt auf den nervösen Mechanismus der Sekretion etwa 45 %, auf die antrale Phase ebenfalls etwa 45 % und auf die intestinale Phase 10 % oder weniger der Gesamtsekretion in 24 Stunden (15). Die klinische Bedeutung der intestinalen Phase wird im allgemeinen als gering betrachtet (73). Während des natürlichen Ablaufes der Sekretion überschneiden sich die drei Phasen und gehen fließend ineinander über.

4. DAS MAGENHORMON GASTRIN

Struktur und chemische Eigenschaften

GREGORY und TRACY konnten im Jahre 1964 durch ein neues Verfahren, bei dem Schleimhautrohextrakte des Magenantrums in verschiedenen Stufen gereinigt wurden, aus dem Schweineantrum zwei gleichartige Heptadekapeptide isolieren. Sie bezeichneten diese Stoffe als Gastrin I und II. Gastrin I unterscheidet sich nur durch das Fehlen einer Sulfatestergruppe am einzigen Tyrosinradikal (26). Im Jahre 1966 gelang dann derselben Arbeitsgruppe die Strukturaufklärung und Synthese von menschlichem Gastrin I und II. Auch hier handelt es sich um 2 Polypeptide von Amidcharakter, bestehend aus 17 Aminosäuren mit einem endständigen Pyroglutamyl- und einem C-endständigen NH_2 -Rest. Die beiden Gastrine unterscheiden sich wie diejenigen vom Schwein durch das Fehlen einer Sulfatestergruppe am Tyrosinradikal bei Gastrin I. In der Aminosäurekette unterscheidet sich das menschliche Gastrin vom Schweinegastrin nur in Position 5 der Sequenz, in der das Methionin durch Leucin ersetzt ist.



Die bisher aufgeklärten Gastrine vom Schaf, Kalb, Hund und Katze unterscheiden sich in ihrer Struktur vom Gastrin des Schweines und dem des Menschen nur in Position 5 der Sequenz und der Zusammensetzung der folgenden 5 Aminosäuren (Position 6 mit 10, beim Mensch und Schwein Pentaglutamid) (27).

Gastrin ist ein saurer Eiweißkörper mit einem auffällig hohen Gehalt an

Dicarbonsäuren. Basische Aminosäuren fehlen völlig. Der isoelektrische Punkt des Gastrins liegt bei pH 5,5, sein Molekulargewicht beträgt 2000. Durch das zentrale Pentaglutamid kommt es zur Anhäufung saurer Valenzen in relativ kleinem Abstand, dem histochemisch eine besondere Bedeutung zukommen könnte.

Im Jahre 1965 beschrieben TAUBER und MADISON ein Gastrin, das im Gegensatz zu dem von GREGORY isolierten ein Molekulargewicht von 12500 besitzt und aus 107 Aminosäuren besteht. Es besitzt ebenfalls einen hohen Gehalt an Dicarbonsäuren, deren Verhältnis zu den basischen Aminosäuren 3:1 beträgt. Aufgrund seiner unterschiedlichen Aminosäuresequenz kann dieser hochmolekulare Körper jedoch keine polymere Form des niedermolekularen Gastrins sein. Möglicherweise handelt es sich um eine Vorstufe des Gregory'schen Gastrins oder um einen Gastrin-Träger-Komplex.

Mittlerweile hat man eine Reihe von synthetischen Oligopeptiden, die strukturell Bestandteile des Gastrins sind, auf ihre Wirksamkeit bezüglich der Magensäuresekretion hin untersucht, um festzustellen, welche kleinste Einheit noch Gastrinwirkung besitzt. Dabei fand man, daß das C-terminale Tetrapeptidamid mit der Sequenz Try-Met-Asp-Phe-NH₂ quantitativ zwar schwächer, qualitativ aber die gleiche Wirksamkeit auf die Magensäuresekretion besitzt wie das gesamte Gastrinmolekül (26). Gastrinteile, bei denen dieses Tetrapeptid zerstört oder durch einen anderen Rest ersetzt wird, verlieren ihre säurestimulierende Wirkung. Die Biosynthese und der Metabolismus des Gastrins ist bis heute nicht bekannt.

Bildungsstätten des Gastrins

Gastrin konnte, neben den reichen Vorkommen im Magenantrum, in geringem Maße auch aus anderen Teilen der Magenschleimhaut und aus dem Duodenum isoliert werden. 1968 gelang es J.E. McGUIGAN durch ein Immunfluoreszenzverfahren gastrinhaltige Zellen nachzuweisen und damit ist möglicherweise der erste Schritt zur Aufklärung der Lokalisation der spezifischen, gastrinbildenden Zellen getan. McGuigan fand die gastrinhaltigen Immunfluoreszenzzellen unregelmäßig verstreut und sehr zahl-

reich im Bereich der Pylorusdrüsen des Antrums. Ganz vereinzelt konnten diese Zellen auch im Magencorpus nachgewiesen werden. In den Pylorusdrüsen traten sie vorwiegend im Gebiet des mittleren Drittels der Drüsen auf. Die Zellen selbst sind rund bis dreieckig, die Spitze ist gegen das Drüsenlumen gerichtet, die Basis sitzt der Basalmembran auf. Im Cytoplasma der Zellen befinden sich zahlreiche Einschlußgranula aus gastrinhaltigem Material. Die Zellen sind bestimmten Arten von enterochromaffinen Zellen ähnlich, konnten jedoch nicht als argyrophil identifiziert werden. Außerdem fand McGuigan eine ausgezeichnete Übereinstimmung einerseits zwischen dem hohen Gehalt an Gastrin in Antrumschleimhautextrakten und der Anwesenheit von zahlreichen spezifischen Immunfluoreszenzzellen in diesem Gebiet, andererseits zwischen dem extrem niedrigen Gastringehalt in Corpusschleimhautextrakten und nur sehr vereinzelt gastrinhaltigen Zellen in dieser Region (57).

An einer anderen Gastrinbildungsstätte, dem ZOLLINGER-ELLISON-Tumor des Pankreas versuchte H.P. SEELIG Hinweise über die Morphologie gastrinbildender Zellen zu erhalten. Dieser Tumor kann von einer einfachen Insellzellhyperplasie bis zum Karzinom mit allen Zeichen malignen Wachstums vorliegen. Daß es sich bei dem von diesem Tumor abgesonderten Hormon um Gastrin handelt, wurde durch immunologische Reaktionen nachgewiesen. GREGORY und Mitarbeiter konnten 1960 bei einem Fall eines Zollinger-Ellison-Syndroms aus dem Tumor eine Substanz isolieren, die die gleichen Eigenschaften wie das Antrumgastrin besitzt. Histochemisch zeichnet sich der Tumor durch einen hohen Gehalt an metachromatischen, argyrophilen Zellen aus (25).

Die Liberation von Gastrin

Die Gastrinfreisetzung wird durch mehrere stimulatorische und inhibitorische Mechanismen gesteuert. Bereits die alleinige mechanische Distension des Antrums führt zur Liberation von Gastrin (28). Während der Nahrungsaufnahme bewirkt der Speisebrei im Magen diese Distension. Das stärkste Stimulans, das zur Freisetzung von Gastrin führt, ist jedoch

der lokal chemische Reiz der aufgenommenen Nahrung auf die Antrum-schleimhaut. In der Schleimhaut lokalisierte Chemorezeptoren übertragen unter Zwischenschaltung der intramuralen Gangliengeflechte des Antrums die Impulse über die postganglionäre cholinerge Nervenfasern zur "Gastrinzelle". Chemische Stimulanzien sind u.a. Proteinlösungen, Alkohole, Coffein und Acetylcholin.

Daneben gelangen über den N. vagus zentralnervöse Impulse zum Antrum, die ebenfalls zur Gastrinliberation führen. Diese sogenannte vagal-antrale Gastrinliberation wurde 1942 von UVNÄS erstmals postuliert (78) und später in zahlreichen Experimenten bestätigt (81, 59, 33, 60, 1). Die Bedeutung dieser vagalen Freisetzung von Gastrin ist jedoch sehr umstritten. Während manche Autoren ihr eine wichtige und primäre Bedeutung beimessen (31), bezeichnete sie UVNÄS selbst als eine experimentelle Kuriosität von zweifelhafter physiologischer Bedeutung. Heute kann man sagen, daß sie bezüglich der Hypersekretion als pathogenetischer Faktor bei der Ulcuskrankheit keine Rolle spielt (39).

Die pH-abhängige Steuerung der Gastrinliberation wurde als entscheidender Reglermechanismus der Magensekretion erkannt. Bereits PAVLOV und Mitarb. hatten beobachtet, daß die Salzsäuresekretion nach Instillation von Säure in das Magenantrum gehemmt wurde. Diese Hemmung der Sekretion ist nicht spezifisch an Salzsäure gebunden; auch andere Säuren haben nach Kontakt mit der Antrumschleimhaut eine inhibitorische Wirkung auf die Magensäuresekretion (81). Die Hemmung beginnt bereits bei einem pH-Wert von 5 und unter pH 1,7 ist keine Säuresekretion mehr zu beobachten (2). Über den Wirkungsmechanismus dieser Hemmung der Säuresekretion existieren zwei Theorien.

HARRISON et al., THOMPSON et al. und DUVAL und PRICE sind der Meinung, daß es sich bei der Inhibition der Säuresekretion nicht um eine Hemmung der Bildung oder Freisetzung von Gastrin, sondern um einen humoralen Inhibitor (antral chalone) handelt, der nach Säureinstillation freigesetzt wird und die Wirkung des Gastrins an den Haupt- und Beleg-

zellen zu hemmen vermag. In Kreuz-Transfusionsversuchen wurde von THOMPSON und Mitarb. gezeigt, daß die Magensekretion, die bei einem Tier nach Instillation von Proteinlösungen in das Antrum stimuliert wurde, durch Transfusion des Blutes eines zweiten Tieres gehemmt wurde, bei dem das Antrum mit Säure perfundiert wurde (77). Ähnliche Ergebnisse wurden zuvor von DUVAL und PRICE mitgeteilt (17,18).

Die Beweisführung für die Existenz dieses humoralen Inhibitors wurde jedoch durch die Arbeiten von ANDERSSON und GROSSMAN entscheidend erschüttert. Zum Beweis dafür, daß das Sistieren der Magensäureproduktion durch Hemmung der Bildung oder Freisetzung von Gastrin bei Säurebspülung des Antrums zustande kommt, führten sie Versuche an Hunden mit isolierten, denervierten Antrum- und Funduspouches durch. Sie konnten damit zeigen, daß die Säuerung des vagal denervierten Antrums zu keiner Hemmung sowohl der durch Histamin als auch durch exogenes Gastrin induzierten Sekretion führte (1). Zu dem gleichen Ergebnis kommen RHEAULT und Mitarbeiter (66). Weitere Beweise für die einfache Gastrinsuppression wurden durch die Arbeiten von PETHEIN und JOHNSON erbracht (63,42).

Zur Frage der übergeordneten vagal-antralen Hemmung haben Untersuchungen von Hart und Mitarbeitern gezeigt, daß die durch Nahrungsaufnahme stimulierte Gastrinliberation nach elektrischer Reizung des Ramus antralis nervi vagi zur verminderten Säuresekretion aus einem denervierten Nebemagen führt (35). Als Ursache dieser Sekretionshemmung kann eine direkte Blockierung der Gastrinfreisetzung, eine raschere Entleerung des Mageninhaltes durch vermehrte Antrumperistaltik oder eine zentrale Vagusinhibition über afferente inhibitorische Nervenfasern diskutiert werden, deren Existenz nach Untersuchungen von IGGO bei Katzen gesichert ist (40).

Physiologische Wirkungen des Gastrins

Versuche mit natürlichem und synthetischem Gastrin haben unsere Erkenntnisse über die biologische Aktivität dieser Substanz wesentlich erweitert. Nach GROSSMAN kann man diese Aktivität des Gastrins in 2 Gruppen unterteilen. In

- a) physiologische Wirkungen, die nach der intravenösen Infusion von niederen, für die Magensekretion submaximalen Dosen von Gastrin beobachtet werden. Diese Wirkungen lassen sich durch die Stimulation der Freisetzung endogenen Gastrins reproduzieren.
- b) Pharmakologische Wirkungen, die nur nach schnellen intravenösen Injektionen von sehr hohen Dosen Gastrin beobachtet werden.

Einen Überblick über die physiologischen und pharmakologischen Wirkungen von Gastrin gibt folgende Tabelle (nach GROSSMAN, 31):

Physiologische Wirkungen:

<u>Magen:</u>	starke Stimulation der Säureproduktion mäßige Stimulation der Pepsinproduktion Auslösung von Kontraktionen
<u>Pankreas:</u>	schwache Stimulation der Saftproduktion starke Stimulation der Enzymproduktion
<u>Leber:</u>	schwache Stimulation der Gallesekretion

Pharmakologische Wirkungen:

<u>Magen:</u>	Hemmung der Säureproduktion
<u>Darm:</u>	Kontraktionen
<u>Gallenblase:</u>	Kontraktionen
<u>Kreislauf:</u>	vorübergehender Blutdruckabfall

Die physiologische Wirkung betrifft in erster Linie den Magen. Dort kommt es zur kräftigen Produktion eines volumenreichen, stark sauren Magensaftes. Nach Untersuchungen von GROSSMAN und GILLESPIE, DRAGSTEDT et al. und MAKHLOUF et al. wird durch Gastrin auch die Pepsinsekretion stimuliert (30,16,55).

Vergleicht man die Wirksamkeit von Gastrin und Histamin auf molarer Basis, so ist Gastrin an narkotisierten Katzen etwa 200 mal, an wachen Hunden mit Heidenhain-Pouches etwa 400 mal (26) und am Menschen sogar etwa 2000 mal (53) stärker wirksam als Histamin.

Wirkung von Gastrin an der Belegzelle

Ob Gastrin an den Belegzellen mittel- oder unmittelbar angreift und dort die Produktion der Salzsäure stimuliert ist noch nicht entschieden. Zahlreiche Befunde sprechen dafür, daß Gastrin in der Belegzelle selbst oder in ihrer Umgebung Histamin freisetzt und dieses als finaler Chemostimulator der sauren Magensaftsekretion zu betrachten ist. Histamin findet sich in der höchsten Konzentration im Magenfundus (10) und dort hauptsächlich in der Umgebung der Belegzellen (21). CARIDIS und Mitarbeiter konnten 1968 nachweisen, daß die Stimulation der Magensekretion mit synthetischem Gastrin zu einem Anstieg der Histaminkonzentration im venösen Blut des Magens führt. Anlässlich von Cholecystektomien am Menschen bestimmten sie nach der Stimulation der Magensekretion mit Pentagastrin die Histaminkonzentration im Magensaft, in der Vena cubitalis und in der Vena gastroepiploica sinistra. Dabei stellten sie im Vergleich zu Messungen vor der Stimulation fest, daß Pentagastrin-Infusionen keine meßbaren Erhöhungen der Histaminkonzentrationen im Magensaft und im großen Kreislauf hervorrufen, daß jedoch die Infusionen den Histamingehalt in den Magenvenen deutlich ansteigen lassen. Sie schlossen daraus, daß Gastrin auf die Belegzellen über die intermediäre Freisetzung von Histamin wirken muß (8).

LICK und Mitarbeiter konnten 1966 zeigen, daß die durch Gastrin-, Tetrapeptid- und Physostigminreiz sowie durch Nahrungsaufnahme stimulierte Magensekretion während der experimentellen Hypercalcämie beim Hund gehemmt wird, die histamininduzierte Sekretion aber durch Hypercalcämie nicht beeinflußt werden kann (49). Auch dieser Befund gibt einen Hinweis für die Richtigkeit der Annahme, daß Histamin der "final chemostimulator" ist, der zur Sekretion der Salzsäure im Magen führt, wie es für den Rattenmagen als bewiesen gilt (52). Auch durch völlige Blockierung der Histidindecyboxylase wird die gastrininduzierte Magensekretion gehemmt (48). Durch Infusion von "Histaminase", dem abbauenden Enzym des Histamins, wird die durch Nahrungsaufnahme stimulierte Magensekretion vollständig gehemmt (28). Der Einwand, Histamin könne nicht der finale Chemostimulator sein, da Gastrin auf molarer Basis bis zu 2000 mal wirksamer ist als Histamin, kann nicht unwidersprochen bleiben. Für die physiologische Bedeutung des Histamins ist nicht entscheidend, wieviel mal wirksamer das Gastrin ist, sondern die Frage, ob die Magenschleimhaut genügende Mengen Histamin bereitzustellen vermag, um über längere Zeit den Reiz des ankommenden Gastrins beantworten zu können. Untersuchungen von WERLE und ZEISBERGER haben gezeigt, daß bei einem 20 kg schweren Hund in der Magenschleimhaut 2 mg Histamin gespeichert sind. Diese Menge würde ausreichen, um bei intraarterieller Applikation (0,1 µg/kg Körpergewicht pro min.) die Magensaftsekretion über 17 Stunden maximal in Gang zu halten (80). Darüber hinaus hat das in der Magenschleimhaut gespeicherte Histamin einen viel kürzeren Weg zum Wirkungsort als das intraarteriell verabreichte und kann deshalb nicht so rasch inaktiviert werden.

Alle diese Befunde geben nur Hinweise für eine Histaminfreisetzung durch Gastrin, ohne den endgültigen positiven oder negativen Beweis für die Gültigkeit dieser Vorstellung zu liefern. Die Frage nach der physiologischen Wirkungsweise des Gastrins bleibt damit noch immer offen.

5. EIGENE UNTERSUCHUNGEN (METHODIK)

Für die Untersuchungen standen 150 männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 330 g zur Verfügung. Die Haltung der Tiere erfolgte 24 Stunden vor Versuchsbeginn in Einzelkäfigen unter Nahrungskarenz und Wasserzufuhr ad libitum. Für jede Versuchsreihe wurde ein Kollektiv von 10 Ratten verwendet. Die auf ihre Wirksamkeit zu untersuchenden Substanzen wurden den narkotisierten Tieren (1,3 ml 10 %ige Äthylurethanlösung pro 100 g Körpergewicht intramuskulär) in 12 ml physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden intravenös mittels eines automatischen Perfusors (BRAUN-MELSUNGEN) zugeführt. In dieser Zeit wurde der sezernierte Magensaft gesammelt und sein Volumen und pH-Wert (BECKMAN pH-Meter H3) bestimmt.

Nach Einlegen eines Venenkatheters in die V. jugularis ext. wurde durch eine mediane Oberbauchlaparotomie der Bauchraum eröffnet. Das Duodenum wurde unmittelbar postpylorisch ligiert und der Pylorus unter Schonung der gastroepiploischen und pancreaticoduodenalen Gefäße durchtrennt. In den so eröffneten Magen wurde ein Kunststoffröhrchen von 2,5 mm lichter Weite eingeführt und durch eine Tabaksbeutelnaht fixiert. Um ein Herausrutschen zu vermeiden, war es an der Stelle der Ligatur mit einer Einkerbung versehen. Anschließend wurde der Bauchraum schichtweise verschlossen unter Herausleitung der Magenfistel durch die Laparotomiewunde. Nach Lagerung der Tiere auf ein Gitter in Bauchlage konnte der Magensaft in Röhrchen aufgefangen werden. Es stellte sich jedoch heraus, daß mit den auf diese Weise gesammelten Sekreten keine quantitative Aussage zu machen war, da fast nie der gesamte sezernierte Magensaft spontan durch das Fistelröhrchen entleert wurde. Nach Tötung der Tiere und Eröffnung des Magens fand sich in diesem stets mehr oder weniger große Mengen Magensaft. Ihn vollständig und praktisch rein zu gewinnen, gelang durch folgende Ergänzung der Präparation:

Nach Anlegen einer Pylorusfistel wurde der subdiaphragmatische Teil des Oesophagus freipräpariert und von oral ein Kunststoffschlauch bis

kurz vor die Kardia eingeführt. In dieser Lage wurde er durch eine Schlinge an den Zähnen des Tieres befestigt. Diese Präparation machte eine vorherige Tracheotomie notwendig, wobei eine Tracheotomia inferior gewählt wurde. Die Pylorusfistel wurde in der vorderen Bauchwand derart fixiert, daß der Magen etwas in die Länge gezogen wurde. Die Lagerung der präparierten Tiere erfolgte auf einem schiefen Gitter von etwa 30° mit dem Kopf nach oben. Vor Versuchsbeginn wurde durch Einspritzen von körperwarmer Kochsalzlösung durch den Oesophagusschlauch der Magen gespült und von letzten Chymusresten, die sich trotz der 24-stündigen Nahrungskarenz fast regelmäßig im Magen befanden, befreit. Durch anschließendes Durchblasen von Luft wurde die Spülflüssigkeit ganz entfernt. Auch nach jeder Sammelperiode konnte damit die vollständige Entleerung des Magensaftes erreicht werden. Unterstützt wird die Entleerung durch die Lagerung der Tiere: die durch die Fixation des Magenausgangs etwas kaudal seiner natürlichen Lage gestreckte Längsachse des Magens wird durch die Lage des Tieres auf der schiefen Ebene ebenfalls schräggestellt, wobei der Magenausgang unten zu liegen kommt. Die sezernierte Flüssigkeit kann sich hier sammeln und wird durch die insufflierte leichtere Luft vollständig entleert.

Die Tiere wurden nach Versuchsende in einem verschließbaren Glasbehälter durch eine Überdosis Äther getötet, die angelegten Schläuche und Röhrchen entfernt und die Verhältnisse im Bereich der Präparation revidiert. Für die Auswertung der Versuche wurden nur klare Magensekrete verwendet. Diejenigen Sekrete, deren Menge möglicherweise durch Zwischenfälle während des Versuches (gestörte Atmung, Aufwachen aus der Narkose) oder durch Blutungen in den Präparationsgebieten beeinträchtigt waren, wurden verworfen. Die Sammelperiode von 2 Stunden wurde wegen der sehr geringen Sekretvolumina der Leerversuche gewählt. Um jedoch auch den zeitlichen Faktor mit zu berücksichtigen, wurden die größeren Sekretmengen, die bei höheren Dosen Heptapeptid anfielen, in einstündigen Perioden gesammelt.

Ein vom Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung in München, Abteilung Peptidchemie (Leitung Priv. Doz. Dr. E. Wünsch), synthetisiertes, gastrin-wirksames Heptapeptid mit der Aminosäuresequenz



wurde in verschiedenen Dosen auf seine sekretorische Wirksamkeit am Rattenmagen untersucht. Es stand in einer Konzentration von 5 mg/100 ml Lösungsmittel zur Verfügung. Aus dieser Stammlösung wurden mit physiologischer Kochsalzlösung Verdünnungen folgender Konzentrationen hergestellt:

A	B	C	D	E	F
0,4	0,8	1,2	1,6	3,2	5 mg/100 ml

Von diesen Lösungen wurden den Tieren 12 ml kontinuierlich während 2 Stunden infundiert. Das entspricht einer Heptapeptidmenge von:

A	B	C	D	E	F
48	96	144	192	384	600 µg

Für die Untersuchung jeder der verschiedenen Dosen wurden 10 Tiere verwendet. Das Gewicht der Tiere betrug 300-350 g. Für die 60 Tiere zusammen errechnete sich ein durchschnittliches Gewicht von 330 g. Wird die in 12 ml NaCl-Lösung zugeführte Gesamtmenge Heptapeptid auf 1 kg Körpergewicht und auf 1 Stunde bezogen, so errechnen sich folgende Dosen:

A	B	C	D	E	F
73	146	219	292	584	910 µg/kg·h

Um die Wirkung der verschiedenen Heptapeptidkonzentrationen mit der eines bekannten Stimulans der Magensäuresekretion vergleichen zu können, wurde bei 10 Tieren Histamin verwendet, und zwar wurden 12 mg Histamin-dihydrochlorid, gelöst in 12 ml physiologischer Kochsalzlösung, in 2 Stunden infundiert. Das ergibt bei einem durchschnittlichen Gewicht dieser 10 Tiere von 338 g eine Dosis von 35,5 mg Histamin/kg Körpergewicht, oder 17,75 mg Histamin/kg·h. Diese extrem hohen Dosen sind bei der Ratte durchaus angezeigt, da die Schleimhaut des Rattenmagens sehr reich an

Histaminase ist. Im Gegensatz dazu ist im Magen des Menschen praktisch keine Histaminase nachweisbar, deshalb spricht er auf kleinste Dosen an (7).

Weiterhin wurde bei 10 Tieren die Basissekretion ohne Infusion bestimmt, ferner, um die eventuelle Auswirkung der zugeführten Flüssigkeitsmenge zu erfassen, die Magensaftsekretion bei einem Kollektiv von weiteren 10 Tieren bei Infusion von 12 ml reiner physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden gemessen.

Das ergibt, zusammengefaßt, folgende Versuchsreihen:

- I. Leerversuch ohne Infusion
- II. Leerversuch mit 12 ml 0,9 %iger NaCl-Infusion
- III. Histaminversuch: 35,5 mg Histamin/kg Körpergewicht
- IV. Heptapeptidversuche mit Dosen von:
 - A) 73
 - B) 146
 - C) 219
 - D) 292
 - E) 584
 - F) 910 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$

In Vorversuchen mit geringeren Dosen Heptapeptid konnten nur sehr geringe Mengen an Magensaft gewonnen werden. Gesamtdosen von 6, 12 und 18 μg Heptapeptid, umgerechnet auf das Körpergewicht ergibt das Dosen von 18, 36 und 54 μg pro kg Körpergewicht, brachten durchschnittliche Sekretvolumina, die nur knapp über den Werten nach Infusion von reiner NaCl-Lösung lagen und für die vorliegende Arbeit nicht verwendet wurden. Eine Stimulation der Magensaftsekretion durch Dosen in diesem Bereich konnte jedoch durch die Vorversuche ausgeschlossen werden.

6. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

Um Ausgangswerte für spätere Untersuchungen zu bekommen, wurde bei 10 Tieren die Basissekretion des nichtstimulierten Magens gemessen. Im Einzelnen ergaben sich folgende Werte:

I. Basissekretion ohne Infusion

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	310g	4,0 ml	0,10 ml	1,7	$2,5 \cdot 10^{-3}$
2.	306g	4,0 ml	0,39 ml	1,9	$6,0 \cdot 10^{-3}$
3.	300g	4,0 ml	0,19 ml	2,1	$1,8 \cdot 10^{-3}$
4.	262g	3,5 ml	0,10 ml	2,1	$1,0 \cdot 10^{-3}$
5.	273g	3,5 ml	0,12 ml	2,6	$0,4 \cdot 10^{-3}$
6.	331g	4,0 ml	0,05 ml	-	0,0
7.	292g	4,0 ml	0,11 ml	2,2	$0,8 \cdot 10^{-3}$
8.	315g	4,0 ml	0,53 ml	2,5	$2,0 \cdot 10^{-3}$
9.	330g	4,5 ml	0,48 ml	2,0	$5,9 \cdot 10^{-3}$
10.	295g	4,0 ml	0,13 ml	1,8	$2,5 \cdot 10^{-3}$

Das ergibt folgende arithmetische Mittelwerte der beiden Parameter der Magensäuresekretion, ml Sekret und pH-Wert des Sekretes, und der daraus sich errechnenden Säuremenge in Milliäquivalent:

$$\begin{array}{ccc}
 \frac{\text{Sekret}}{0,22 \text{ ml}} & \frac{\text{pH-Wert}}{2,1} & \frac{\text{mÄqu}}{2,3 \cdot 10^{-3}} \\
 \pm 0,16 \text{ ml} & & \pm 1,9 \cdot 10^{-3}
 \end{array}$$

Um nun eine Aussage darüber machen zu können, inwieweit die Magensaftsekretion durch die zugeführte Flüssigkeitsmenge beeinflusst wird, wurde bei einem Kollektiv von weiteren 10 Tieren die Sekretion unter dem Einfluß einer Infusion von 12 ml physiologischer Kochsalzlösung während 2 Stunden gemessen. Es wurden folgende Werte erhalten:

II. Sekretion mit NaCl-Infusion

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	275g	4,0 ml	0,32 ml	2,1	$3,1 \cdot 10^{-3}$
2.	345g	4,5 ml	0,20 ml	1,7	$4,9 \cdot 10^{-3}$
3.	320g	4,0 ml	0,21 ml	1,7	$5,2 \cdot 10^{-3}$
4.	355g	4,5 ml	0,20 ml	1,8	$3,9 \cdot 10^{-3}$
5.	335g	4,5 ml	0,47 ml	1,9	$7,2 \cdot 10^{-3}$
6.	360g	4,5 ml	0,25 ml	2,6	$0,8 \cdot 10^{-3}$
7.	335g	4,5 ml	0,35 ml	6,5	0,0
8.	365g	4,5 ml	0,18 ml	2,7	$0,4 \cdot 10^{-3}$
9.	320g	4,0 ml	0,15 ml	5,2	0,0
10.	345g	4,5 ml	0,22 ml	2,5	$0,8 \cdot 10^{-3}$

Daraus errechnen sich die arithmetischen Mittelwerte für:

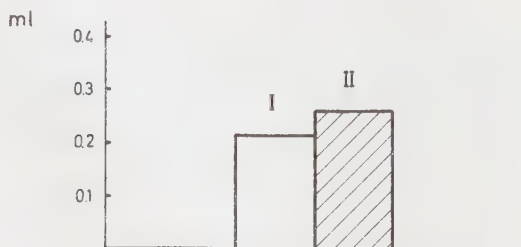
<u>Sekret</u>	<u>pH-Wert</u>	<u>mÄqu</u>
0,26 ml	2,9	$2,6 \cdot 10^{-3}$
$\pm 0,09$ ml		$\pm 2,4 \cdot 10^{-3}$

Eine Gegenüberstellung veranschaulicht die sehr geringe Beeinflussung der Sekretion durch die zugeführte Flüssigkeitsmenge:

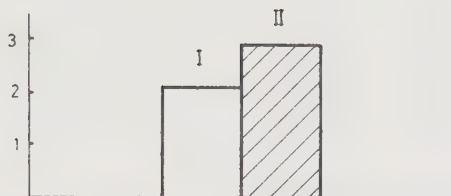
I. Basissekretion ohne Infusion

II. Sekretion mit NaCl-Infusion

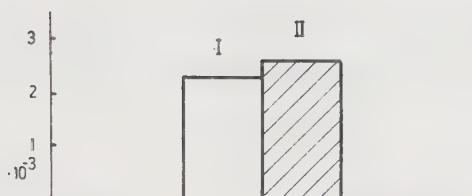
Sekret



pH-Wert



mÄqu



Damit die Wirkung des untersuchten, gastrinanalogen Heptapeptids mit der Wirkung eines bekannten Stimulans verglichen werden kann, wurden bei 10 Tieren eine maximale Magensaftsekretion durch 12 mg Histamin i. v. (12 ml einer 0,1 %igen Histamindihydrochloridlösung während 2 Stunden infundiert) hervorgerufen und gemessen. Es ergaben sich die Werte:

III. Maximale Sekretion durch Histamin

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	375g	4,5 ml	3,80 ml	1,1	$389 \cdot 10^{-3}$
2.	345g	4,5 ml	1,58 ml	1,0	$205 \cdot 10^{-3}$
3.	330g	4,5 ml	3,10 ml	1,1	$317 \cdot 10^{-3}$
4.	360g	4,5 ml	2,80 ml	1,1	$287 \cdot 10^{-3}$
5.	335g	4,5 ml	2,25 ml	1,0	$292 \cdot 10^{-3}$

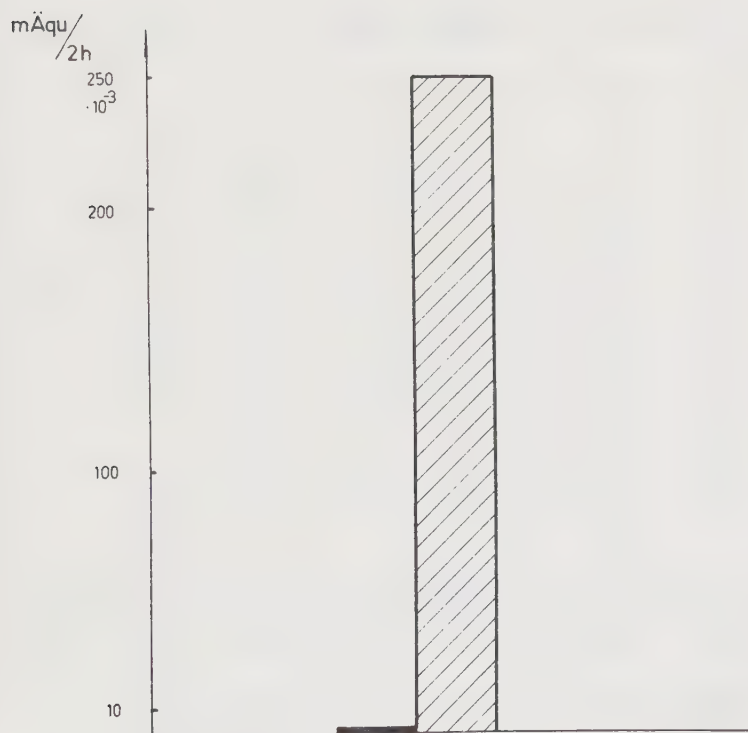
Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
6.	320g	4,0 ml	2,05 ml	1,1	$210 \cdot 10^{-3}$
7.	310g	4,0 ml	1,75 ml	1,1	$197 \cdot 10^{-3}$
8.	335g	4,5 ml	2,30 ml	1,15	$209 \cdot 10^{-3}$
9.	330g	4,5 ml	2,15 ml	1,1	$220 \cdot 10^{-3}$
10.	340g	4,5 ml	1,90 ml	1,1	$195 \cdot 10^{-3}$

Das ergibt arithmetische Mittelwerte für:

<u>Sekret</u>	<u>pH-Wert</u>	<u>mÄqu</u>
2,37 ml	1,08	$250 \pm 64 \cdot 10^{-3}$
$\pm 0,64$ ml		

Gegenüber den fast identischen Werten der Basissekretion mit und ohne NaCl-Infusion wird die Säuresekretion durch 12 mg Histamin beträchtlich gesteigert.

Basissekretion im Vergleich zur maximalen Sekretion durch Histamin



Die Ergebnisse der Hauptversuche, die Untersuchung eines synthetischen, gastrinähnlichen Heptapeptids auf seine magensäurestimulierende Wirkung, werden für die einzelnen zugeführten Dosen zunächst tabellarisch aufgeführt. Alle Ergebnisse beziehen sich auf eine Versuchsdauer von 2 Stunden.

IV. A) 73 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	290g	4,0 ml	0,34 ml	1,45	$15 \cdot 10^{-3}$
2.	335g	4,5 ml	0,41 ml	1,3	$26 \cdot 10^{-3}$
3.	275g	4,0 ml	0,90 ml	1,1	$92 \cdot 10^{-3}$
4.	410g	5,0 ml	0,70 ml	1,35	$39 \cdot 10^{-3}$
5.	315g	4,0 ml	1,55 ml	1,05	$179 \cdot 10^{-3}$
6.	380g	4,5 ml	1,13 ml	1,1	$116 \cdot 10^{-3}$
7.	315g	4,0 ml	0,23 ml	1,55	$8 \cdot 10^{-3}$
8.	320g	4,0 ml	0,34 ml	1,3	$22 \cdot 10^{-3}$
9.	335g	4,5 ml	0,63 ml	1,1	$64 \cdot 10^{-3}$
10.	300g	4,0 ml	0,53 ml	1,35	$30 \cdot 10^{-3}$

B) 146 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	440g	5,0 ml	0,61 ml	1,35	$34 \cdot 10^{-3}$
2.	270g	4,0 ml	0,55 ml	1,4	$27 \cdot 10^{-3}$
3.	260g	4,0 ml	1,15 ml	1,4	$58 \cdot 10^{-3}$
4.	355g	4,5 ml	2,25 ml	1,5	$89 \cdot 10^{-3}$
5.	340g	4,5 ml	1,88 ml	1,1	$192 \cdot 10^{-3}$
6.	333g	4,5 ml	0,92 ml	1,15	$84 \cdot 10^{-3}$
7.	380 g	4,5 ml	0,78 ml	1,2	$63 \cdot 10^{-3}$
8.	370g	4,5 ml	1,66 ml	1,3	$106 \cdot 10^{-3}$
9.	320g	4,0 ml	1,62 ml	1,4	$81 \cdot 10^{-3}$
10.	275g	4,0 ml	2,30 ml	1,4	$115 \cdot 10^{-3}$

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
11.	340g	4,5 ml	3,40 ml	1,6	$106 \cdot 10^{-3}$
12.	350g	4,5 ml	1,12 ml	1,3	$71 \cdot 10^{-3}$
13.	350g	4,5 ml	1,69 ml	1,1	$173 \cdot 10^{-3}$

C) 219 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	380g	4,5 ml	0,71 ml	1,05	$82 \cdot 10^{-3}$
2.	315g	4,0 ml	1,01 ml	1,1	$103 \cdot 10^{-3}$
3.	375g	4,5 ml	1,13 ml	1,0	$147 \cdot 10^{-3}$
4.	325g	4,0 ml	1,18 ml	1,15	$107 \cdot 10^{-3}$
5.	375g	4,5 ml	0,66 ml	1,25	$47 \cdot 10^{-3}$
6.	390g	4,5 ml	1,56 ml	1,0	$202 \cdot 10^{-3}$
7.	365g	4,5 ml	1,50 ml	1,55	$53 \cdot 10^{-3}$
8.	390g	4,5 ml	0,90 ml	1,05	$104 \cdot 10^{-3}$
9.	375g	4,5 ml	0,74 ml	1,0	$96 \cdot 10^{-3}$
10.	285g	4,0 ml	0,50 ml	1,25	$36 \cdot 10^{-3}$
11.	285g	4,0 ml	1,52 ml	1,0	$197 \cdot 10^{-3}$

D) 292 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	330g	4,5 ml	1,08 ml	1,0	$140 \cdot 10^{-3}$
2.	325g	4,0 ml	1,46 ml	1,0	$137 \cdot 10^{-3}$
3.	290g	4,0 ml	1,89 ml	1,13	$182 \cdot 10^{-3}$
4.	300g	4,0 ml	1,27 ml	1,0	$165 \cdot 10^{-3}$
5.	320g	4,0 ml	2,30 ml	1,0	$298 \cdot 10^{-3}$
6.	330g	4,0 ml	1,70 ml	1,05	$200 \cdot 10^{-3}$
7.	340g	4,5 ml	1,50 ml	1,0	$195 \cdot 10^{-3}$
8.	345g	4,5 ml	0,85 ml	1,15	$78 \cdot 10^{-3}$
9.	320g	4,0 ml	2,15 ml	1,06	$246 \cdot 10^{-3}$
10.	350g	4,5 ml	1,75 ml	1,05	$206 \cdot 10^{-3}$

E) 584 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht · h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	390g	5,0 ml	3,20 ml	1,0	$415 \cdot 10^{-3}$
2.	375g	4,5 ml	2,50 ml	1,0	$325 \cdot 10^{-3}$
3.	320g	4,5 ml	2,05 ml	1,0	$266 \cdot 10^{-3}$
4.	325g	4,5 ml	2,90 ml	1,0	$375 \cdot 10^{-3}$
5.	330g	4,5 ml	3,30 ml	1,0	$427 \cdot 10^{-3}$
6.	330g	4,5 ml	1,90 ml	1,0	$247 \cdot 10^{-3}$
7.	350g	4,5 ml	4,15 ml	1,1	$430 \cdot 10^{-3}$
8.	315g	4,5 ml	2,60 ml	1,0	$337 \cdot 10^{-3}$
9.	200g	3,5 ml	2,10 ml	1,0	$273 \cdot 10^{-3}$
10.	220g	3,5 ml	3,20 ml	1,0	$415 \cdot 10^{-3}$

F) 910 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht · h

Nr.	Gewicht	Urethan	Sekret	pH-Wert	mÄqu
1.	315g	4,0 ml	2,80 ml	1,0	$363 \cdot 10^{-3}$
2.	350g	4,5 ml	3,70 ml	1,1	$379 \cdot 10^{-3}$
3.	315g	4,0 ml	3,20 ml	1,0	$415 \cdot 10^{-3}$
4.	300g	4,0 ml	3,30 ml	1,1	$338 \cdot 10^{-3}$
5.	330g	4,5 ml	2,30 ml	1,15	$209 \cdot 10^{-3}$
6.	340g	4,5 ml	3,00 ml	1,2	$242 \cdot 10^{-3}$
7.	340g	4,5 ml	3,40 ml	1,2	$274 \cdot 10^{-3}$
8.	350g	4,5 ml	2,10 ml	1,0	$272 \cdot 10^{-3}$
9.	320g	4,0 ml	3,90 ml	1,1	$399 \cdot 10^{-3}$
10.	300g	4,0 ml	2,90 ml	1,0	$376 \cdot 10^{-3}$

Daraus errechnen sich für die einzelnen Versuchsreihen die arithmetischen Mittelwerte für:

	<u>ml Sekret</u>	<u>pH-Wert</u>	<u>mÄqu</u>
IV A	$0,68 \pm 0,39$ ml	$1,26 \pm 0,16$	$59 \cdot 10^{-3} \pm 52 \cdot 10^{-3}$
B	$1,53 \pm 0,78$ ml	$1,32 \pm 0,15$	$92 \cdot 10^{-3} \pm 46 \cdot 10^{-3}$

	<u>ml Sekret</u>	<u>pH-Wert</u>	<u>mÄqu</u>
C	1,04±0,36 ml	1,12±0,16	107·10 ⁻³ ±53·10 ⁻³
D	1,69±0,44 ml	1,05±0,05	185·10 ⁻³ ±58·10 ⁻³
E	2,79±0,66 ml	1,01±0,01	351·10 ⁻³ ±67·10 ⁻³
F	3,06±0,54 ml	1,08±0,08	327·10 ⁻³ ±68·10 ⁻³

Die mittleren quadratischen Abweichungen wurden nach der Formel

$$s = \pm \sqrt{\frac{(m-x_1)^2 + (m-x_2)^2 + (m-x_3)^2 + \dots}{n}}$$

berechnet, wobei m der arithmetische Mittelwert

x_1, x_2, x_3 die Ergebnisse der Einzelversuche

n die Zahl der Einzelversuche

ist.

Die folgenden Diagramme veranschaulichen die Wirkung von zugeführten steigenden Dosen Heptapeptid auf das Volumen (Abb. 1), den pH-Wert (Abb. 2) und die sezernierten Milliäquivalente Magensäure (Abb. 3). In den Diagrammen wird als Basissekretion diejenige Sekretion nach NaCl-Infusion angegeben. Die maximale Sekretion durch Histaminreiz ist durch eine horizontale, gestrichelte Linie gekennzeichnet.

In Abbildung 4 wird die Basalsekretion mit und ohne NaCl-Infusion der maximalen Sekretion nach Histaminreiz und der durch Heptapeptid induzierten Maximalsekretion, die mit einer Dosis von 584 µg/kg·h erreicht wurde, gegenübergestellt.

Die Maximalsekretion nach Heptapeptidstimulation war gegenüber der nach Histaminzufuhr signifikant höher ($p = 0,01$).

Abb.1: WIRKUNG STEIGENDER DOSEN HEPTAPEPTID AUF DAS MAGENSAFTVOLUMEN

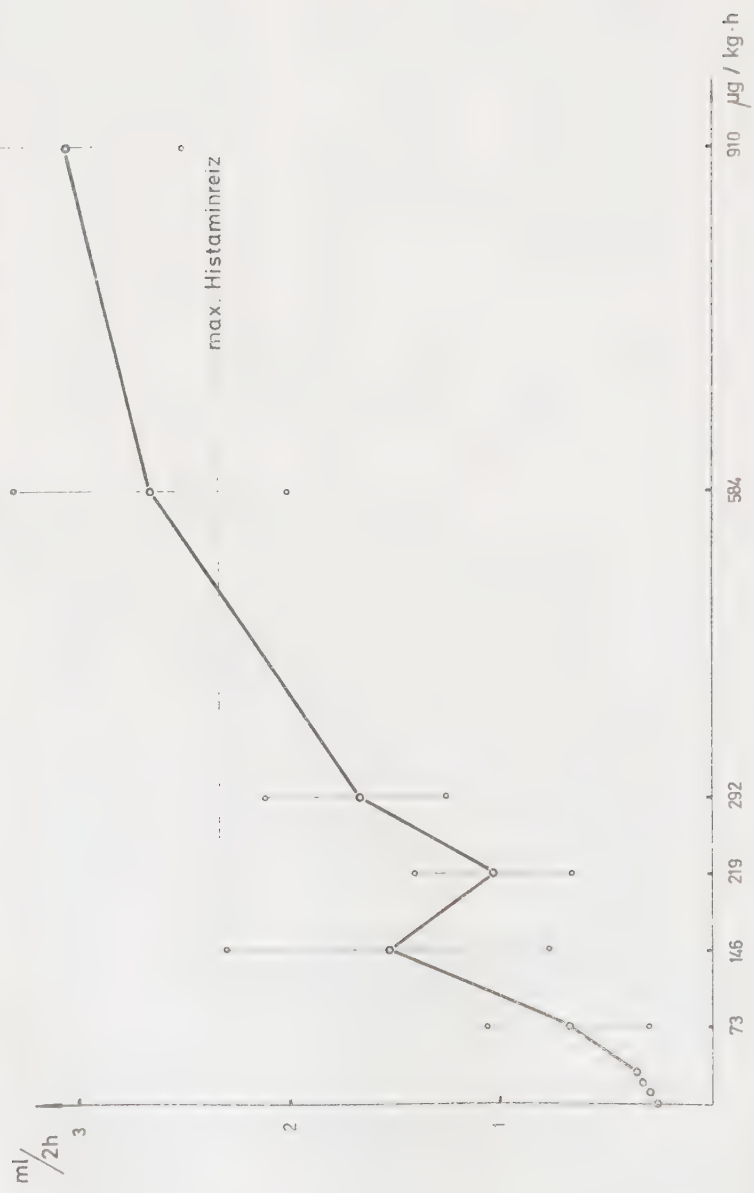


Abb.2: WIRKUNG STEIGENDER DOSEN HEPTAPEPTID AUF DEN pH-WERT DES MAGENSAFTES

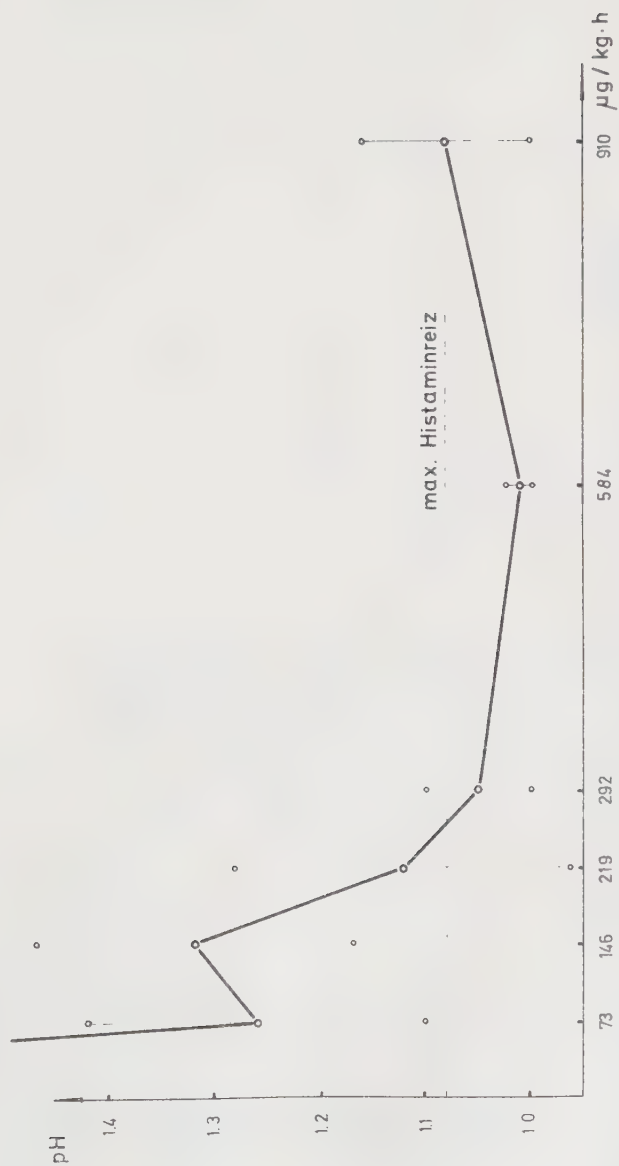


Abb. 3: WIRKUNG STEIGENDER DOSEN HEPTAPEPTID AUF DIE MAGENSÄURESEKRETION

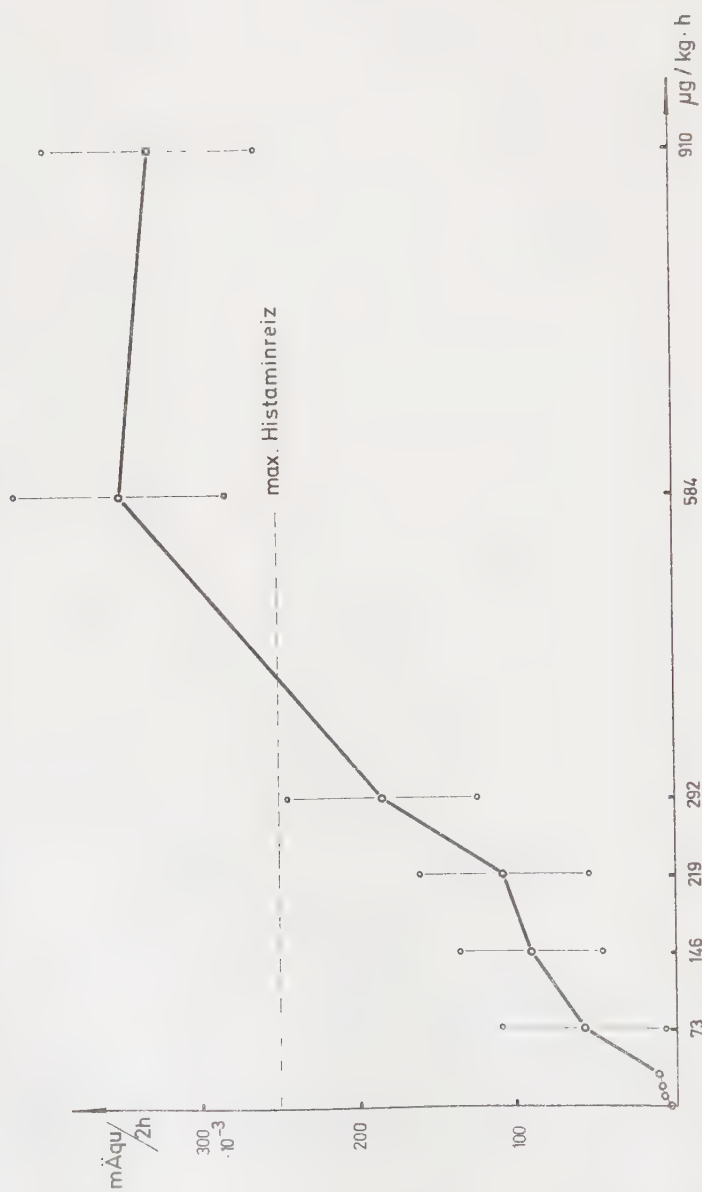
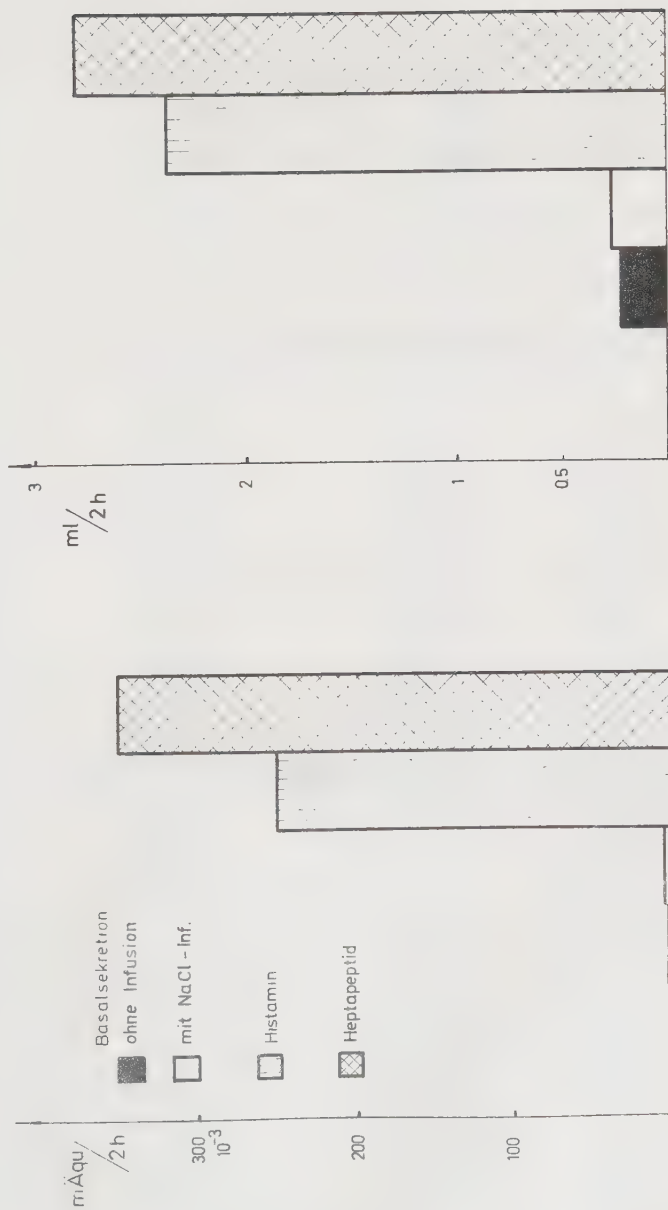


Abb. 4: VERGLEICH DER BASALSEKRETION OHNE UND MIT NaCl - INFUSION MIT DER MAXIMALSEKRETION NACH HISTAMIN - UND HEPTAPEPTID - INFUSION



Bei den Tieren der Versuchsreihen D, E und F wurden die Magensekrete nach Infusion von

D	E	F
292	584	910 $\mu\text{g/kg}\cdot\text{h}$

in einstündlichen Portionen gesammelt, um eine Aussage über die zeitliche Verteilung der Sekretion während der Versuchsdauer von 2 Stunden machen zu können. Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen werden zunächst in Tabellenform aufgeführt.

D) 292 μg Heptapeptid/kg Körpergewicht $\cdot\text{h}$

Nr.	Volumen	pH-Wert	mÄqu $\cdot 10^{-3}$
1. 1.St.:	0,48 ml	1,0	62
2.St.:	0,60 ml	1,0	78
2. 1.St.:	0,62 ml	1,0	28
2.St.:	0,84 ml	1,0	109
3. 1.St.:	0,98 ml	1,15	89
2.St.:	0,91 ml	1,1	93
4. 1.St.:	0,56 ml	1,0	73
2.St.:	0,71 ml	1,0	92
5. 1.St.:	1,02 ml	1,0	132
2.St.:	1,28 ml	1,0	166
6. 1.St.:	0,74 ml	1,1	76
2.St.:	0,96 ml	1,0	124
7. 1.St.:	0,60 ml	1,0	78
2.St.:	0,90 ml	1,0	117
8. 1.St.:	0,43 ml	1,2	35
2.St.:	0,42 ml	1,1	43
9. 1.St.:	0,84 ml	1,15	76
2.St.:	1,31 ml	1,0	170
10. 1.St.:	0,77 ml	1,1	79
2.St.:	0,98 ml	1,0	127

E) 584 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

Nr.	Volumen	pH-Wert	mÄqu.·10 ⁻³
1. 1.St.:	1,40 ml	1,0	182
2.St.:	1,80 ml	1,0	233
2. 1.St.:	1,20 ml	1,0	156
2.St.:	1,30 ml	1,0	169
3. 1.St.:	0,90 ml	1,0	117
2.St.:	1,15 ml	1,0	149
4. 1.St.:	1,50 ml	1,0	194
2.St.:	1,40 ml	1,0	181
5. 1.St.:	1,70 ml	1,0	220
2.St.:	1,60 ml	1,0	207
6. 1.St.:	0,90 ml	1,0	117
2.St.:	1,00 ml	1,0	130
7. 1.St.:	1,70 ml	1,1	174
2.St.:	2,45 ml	1,1	256
8. 1.St.:	1,20 ml	1,0	156
2.St.:	1,40 ml	1,0	181
9. 1.St.:	1,10 ml	1,0	143
2.St.:	1,00 ml	1,0	130
10. 1.St.:	1,30 ml	1,0	169
2.St.:	1,90 ml	1,0	246

F) 910 µg Heptapeptid/kg Körpergewicht·h

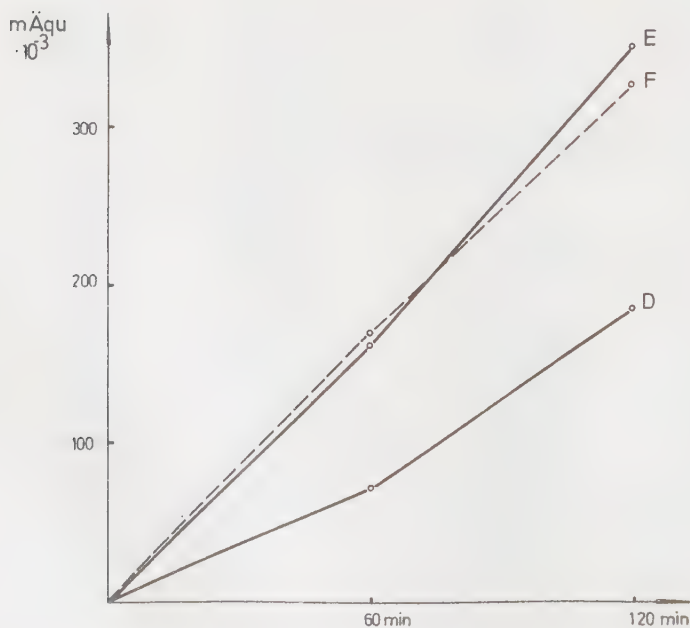
Nr.	Volumen	pH-Wert	mÄqu.·10 ⁻³
1. 1.St.:	1,45 ml	1,0	188
2.St.:	1,35 ml	1,0	175
2. 1.St.:	1,90 ml	1,1	195
2.St.:	1,80 ml	1,1	184
3. 1.St.:	1,50 ml	1,0	195
2.St.:	1,70 ml	1,0	220
4. 1.St.:	1,45 ml	1,1	149
2.St.:	1,85 ml	1,1	189
5. 1.St.:	1,30 ml	1,15	118
2.St.:	1,00 ml	1,15	91
6. 1.St.:	1,50 ml	1,2	121
2.St.:	1,50 ml	1,2	121

Nr.		Volumen	pH-Wert	mÄqu · 10 ⁻³
7.	1.St.:	1,90 ml	1,2	153
	2.St.:	1,50 ml	1,2	121
8.	1.St.:	1,10 ml	1,0	142
	2.St.:	1,00 ml	1,0	130
9.	1.St.:	2,20 ml	1,1	225
	2.St.:	1,70 ml	1,1	174
10.	1.St.:	1,50 ml	1,0	194
	2.St.:	1,40 ml	1,0	182

Daraus errechnen sich für die einzelnen Versuchsreihen folgende arithmetischen Mittelwerte für die sezernierten Milliäquivalente Magensäure:

	D	E	F
1.St.:	73 · 10 ⁻³	163 · 10 ⁻³	168 · 10 ⁻³
2.St.:	112 · 10 ⁻³	188 · 10 ⁻³	159 · 10 ⁻³

Die folgende Abbildung zeigt die sezernierte Magensäure für die drei Versuchsreihen nach 60 min und nach 120 min.



7. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Zur Anästhesie der Tiere mußte ein Mittel gewählt werden, das leicht zu dosieren ist, dessen Wirksamkeit während der gesamten Versuchsdauer anhält und durch das die Magensekretion der Ratte nicht wesentlich beeinflusst wird. Es wurde Urethan in einer Dosierung von 130 mg/100 g Körpergewicht i.m. (1,3 ml 10 %ige Äthyl-Urethanlösung/100 g Körpergewicht) verwendet. Es zeigte sich, daß durch eine einmalige intramuskuläre Injektion der angegebenen Dosis die Tiere während der Zeit der Präparation (ungefähr 40 Minuten) und der anschließenden zweistündigen Sammelperiode gleichmäßig narkotisiert waren. Die in der Literatur angegebenen Dosierungen für ähnliche Untersuchungen an Ratten lagen etwas über den hier verwendeten Dosen (LEE Y.H. 150 mg/100 g KG, GHOSH und SCHILD 175 mg/100 g KG). Die Forderung, die Magensekretion dürfe durch das Anästhetikum nicht beeinflusst werden, konnte nicht erfüllt werden. LEE und THOMPSON untersuchten unter gleichen experimentellen Bedingungen den Einfluß verschiedener Narkotica auf die Magensekretion von Ratten und konnten zeigen, daß die Sekretion durch Urethan gehemmt wird (47). Von den untersuchten Substanzen zeigt Äther keinen Einfluß auf die Magensekretion, Barbiturate einen weniger ausgeprägten als Urethan. Wegen der schwierigen Dosierbarkeit des Äthers und der Notwendigkeit des ständigen Nachinjizierens von Barbituraten bei längeren Narkosen wurde trotzdem auf das Urethan zurückgegriffen.

Für Untersuchungen der Magensekretion an Ratten wurden in der Literatur mehrere Methoden beschrieben. GHOSH und SCHILD brachten bei den Tieren ein Fistelröhrchen durch eine kleine Incision am Duodenum ein und befestigten es mittels Tabaksbeutelnaht am Pylorus. Die Reinigung des Magens erfolgte durch Eröffnung durch einen Längsschnitt entlang der Mitte der Facies anterior und anschließenden Verschuß durch eine fortlaufende Naht. Durch einen Oesophaguskatheter wird der Magen des Tieres kontinuierlich mit einer körperwarmen N/4000 NaOH-Lösung perfundiert, und zwar in einer Menge von 1 ml/min. Die durch die Pylorusfistel abfließende

Lösung durchfließt eine Glaselektrode, die den pH-Wert der Lösung kontinuierlich aufzeichnet. Am nichtstimulierten Magen wurden auf diese Weise pH-Werte zwischen 6 und 6,5 erhalten. Die Sekretion als Antwort auf intravenös zugeführte Stimulantien wird durch die maximale Abweichung des pH-Wertes von dieser Basislinie zwischen 6 und 6,5 ausgedrückt. Durch diese Methode kann zwar die Säuresekretion, nicht aber das Volumen und der aktuelle pH-Wert des Magensaftes bestimmt werden (22). BARRETT benutzte die gleiche Präparation, perfundierte jedoch mit 0,9 %iger NaOH-Lösung (1 ml/min) und bestimmt die HCl-Sekretion durch Titration mit N/10 NaOH (5).

Eine grundsätzlich andere Methode für Magensaftuntersuchungen an Ratten wurde durch SHAY und Mitarbeiter 1954 beschrieben. Durch eine mediane Oberbauchincision wird das Abdomen des Tieres eröffnet und der Pylorus unter Schonung der dort verlaufenden Gefäße ligiert. Darauf wird das Abdomen der Tiere durch eine Naht wieder verschlossen. Nach Beendigung der Sammelperiode, im allgemeinen 4 bis 6 Stunden, werden die Tiere getötet, nach einer zusätzlichen Ligatur des abdominalen Oesophagus der gesamte Magen entnommen und der sich darin befindliche Magensaft gemessen (72). Diese Methode hat sich als Standardmethode für Magen-sekretionsuntersuchungen an Ratten durchgesetzt. Allerdings läßt sie kein fraktioniertes Sammeln von Magensäften zu, auch kann durch die häufige Anwesenheit von Nahrungsresten im Magen oft nur sehr verunreinigtes Magensekret gewonnen werden. Das ist bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode nicht der Fall: es kann reines, wasserklares Magensekret fraktioniert gewonnen werden. Sie ist jedoch gegenüber der SHAY-Präparation viel zeitraubender.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen einen sehr ausgeprägten Anstieg der HCL-Sekretion durch einen maximalen Histaminreiz im Vergleich zu den fast identischen Werten der Basalsekretion mit und ohne Infusion von physiologischer Kochsalzlösung erkennen. LICK und Mitarbei-

ter fanden bei SHAY-Ratten (Pylorusligatur) während einer 6-stündigen Sammelperiode eine mittlere Basalsekretion von 1,3 ml Volumen und 25,6 $\mu\text{Äqu HCl}$ (50). Demgegenüber maß ANTONSEN bei SHAY-Tieren mit ligiertem Pylorus eine 2-Stunden-Basalsekretion von 3,49 ml und 161 $\mu\text{Äqu HCl}$. Unter den gleichen Bedingungen ergab sich jedoch bei Tieren mit ligiertem Pylorus und unterbundenem abdominalem Oesophagus eine weit geringere 2-Stunden-Basalsekretion von 0,54 ml und 33 $\mu\text{Äqu HCl}$ (3,4).

Eine ausgezeichnete Übereinstimmung der Histamin-stimulierten Sekretion ergaben die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit den Werten von LEE, wenngleich die dazu verwendeten Histamindosen beträchtlich voneinander abweichen. LEE fand bei SHAY-Ratten während einer 2-stündigen Sammelperiode nach der Verabreichung von 18,12 mg Histamin/kg Körpergewicht subcutan eine Sekretion von 2,3 ml Magensekret mit 244 $\mu\text{Äqu HCl}$ (47). In der vorliegenden Arbeit wurde mit einer Dosis von 35,5 mg Histamin/kg Körpergewicht intravenös eine Magensekretion von 2,37 ml und 250 $\mu\text{Äqu HCl}$ während 2 Stunden gemessen. Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß sich die Sekretion nach steigenden Dosen Histamin asymptotisch einem Wert nähert, der auch mit noch so hohen Dosen von Histamin nicht überschritten werden kann, wohl aber mit anderen Stimulanzien der Magensekretion wie Gastrin und gastrinähnliche Peptide. Denn die Maximalsekretion nach Heptapeptidzufuhr war signifikant höher als die Sekretion nach maximalem Histaminreiz ($p = 0,01$).

GREGORY und TRACY berichteten 1964 erstmals über die biphasische Wirkungsweise des Gastrins. Sie stellten fest, daß nach intravenösen Gaben kleiner Dosen Gastrin eine kontinuierliche Hypersekretion erfolgt, daß jedoch nach der Injektion von hohen Dosen Gastrin i.v. die Sekretion rasch abnimmt. Der Mechanismus dieser Sekretionshemmung ist nicht bekannt. BARRETT konnte eine biphasische Dosis-Wirkungs-Kurve nach steigenden Dosen von Gastrin nur bei intraperitonealer Urethannarkose beobachten. Bei intravenöser, intramuskulärer und subcutaner Urethan-

narkose und anderen Anästhetica (Barbiturate, Halothan) ergaben sich nur monophasische Dosis-Wirkungs-Kurven (5). Auch DAVIDSON und Mitarbeiter konnten an der isolierten Magenschleimhaut des Ochsenfrosches keine Hemmung der Magensekretion durch supramaximale Dosen von Gastrin feststellen (14).

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Dosen von 73, 146, 219, 292, 584 und 910 μg Heptapeptid pro kg pro h ergab sich ein Anstieg sowohl des Sekretvolumens als auch der HCl-Sekretion bis zu einer Dosis von 584 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$. Während bei einer höheren Dosis von 910 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ das Sekretvolumen noch leicht ansteigt, fällt, durch den höheren pH-Wert dieses Sekretes bedingt, die HCl-Sekretion deutlich ab. Damit könnte eine Hemmung der Sekretion durch hohe Dosen angedeutet sein. Eine weitere Untersuchung durch noch höhere Dosen wurde durch die begrenzte Löslichkeit des Heptapeptides verhindert. Es zeigt sich jedoch eine Übereinstimmung mit den Ergebnissen von KLEIN und Mitarb., die durch supramaximale Dosen eines gastrinähnlichen Pentapeptides (ICI 50,123) einen Hemmeffekt auf die Magensäuresekretion beobachten konnten, wobei das Sekretvolumen konstant blieb, die HCl-Sekretion dagegen abfiel (44). Auffällig sind ferner die vom übrigen Kurvenverlauf etwas abweichenden Werte des Sekretvolumens und des pH-Wertes der Versuchsreihe mit der Dosis von 146 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$: das mittlere Sekretvolumen dieser 13 Tiere ist etwas höher als nach dem übrigen Verlauf der Kurve zu erwarten war. Das hat jedoch sicherlich nichts mit einer höheren Wirksamkeit des Heptapeptides in dieser Konzentration zu tun, denn auch der mittlere pH-Wert liegt hier etwas höher, sodaß der Mittelwert der HCl-Sekretion wieder dem übrigen Kurvenverlauf entspricht.

Über die Wirksamkeit eines synthetischen, gastrinähnlichen Heptapeptides auf die Magensaftsekretion liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor. Neben dem aus 17 Aminosäuren bestehendem, auch bereits synthetisch hergestellten Gastrin wurde bis jetzt das C-terminale Tetrapeptid und Pentapeptid untersucht. Die zur Stimulation einer maximalen Sekretion notwen-

digen Dosen differieren von Tierspezies zu Tierspezies beträchtlich.
Eine Gegenüberstellung der Versuchsergebnisse von verschiedenen Autoren bringt die folgende Tabelle.

Vergleich der maximalen Wirkungs-dosis von Gastrin und gastrinanalogen Polypeptiden auf die Magensekretion bei verschiedenen Tierspezies

Autor	Art d. Polypeptides	Applikation	Dosierung	Spezies
MAKHLOUF 1964	Nat. Schweinegastrin II	Inf. s.c. i.m.	0,8 µg/kg·h 2 µg/kg 1 µg/kg	Mensch
MAKHLOUF 1966	Pentapeptid	s.c.	6 µg/kg	Mensch
WORMSLEY 1966	Pentapeptid	Inf.	0,6 - 6 µg/kg·h	Mensch
KONTUREK 1966	Nat. Schweinegastrin II	s.c.	8 µg/kg	Hund
	Tetrapeptid	s.c.	7 µg/kg	Hund
	Pentapeptid	s.c.	10 µg/kg	Hund
COOKE 1967	synth.menschl. Gastrin I	Inf.	2,7 µg/kg·h	Hund
	Nat. Schweinegastrin II	Inf.	2,5 µg/kg·h	Hund
	Tetrapeptid	Inf.	8 µg/kg·h	Hund
	Pentapeptid	Inf.	8 µg/kg·h	Hund
JOHNSTON 1967	Pentapeptid	i.m.	6 µg/kg	Mensch
KLEIN 1968	Pentapeptid	s.C.	200 µg/kg	Ratte
MASON 1969	Pentapeptid	Inf.	0,6 - 1,2 µg/kg·h	Mensch
MULTICENTRE STUDY	Pentapeptid	Inf. i.m. s.c.	6 µg/kg	Mensch
eigene Unters. 1970	Heptapeptid	Inf.	584 µg/kg·h	Ratte

Diese für die Sekretionsstimulation des Rattenmagens notwendigen, sehr hohen Dosen von Gastrin und gastrinähnlichen Peptiden sprechen ebenfalls dafür, daß Gastrin über die intermediäre Freisetzung von Histamin die Säuresekretion des Rattenmagens stimuliert, nachdem in der Magenschleimhaut dieser Spezies gleichzeitig hohe Konzentrationen von Histidindecaboxylase gefunden wurden (52).

8. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die Wirkung eines synthetischen, gastrinanalogen Heptapeptides auf die Magensekretion der Ratte untersucht und mit der Wirkung von Histamin verglichen. Das Heptapeptid wurde den Tieren in 6 Versuchsreihen in verschiedenen Konzentrationen von 73 bis 910 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ infundiert. Dabei ergab sich eine lineare Zunahme der Säuresekretion bis zur Maximalsekretion, die mit einer Dosis von 584 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{h}$ erreicht wurde. Zugeführte höhere Dosen bewirkten einen geringen Abfall der Magensäuresekretion.

Im Vergleich zur maximalen Histaminsekretion war die maximale Säureproduktion des Magens nach Stimulation mit Heptapeptid signifikant höher. Im Vergleich zu anderen Tierspezies führt neben Histamin auch das Heptapeptid bei der Ratte erst in sehr hohen Konzentrationen zur Stimulation der Magensekretion. Dies kann als weiterer Beweis für Histamin als letzter Chemostimulator der Magensekretion bei der Ratte betrachtet werden.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSSON S. and M.J. GROSSMAN
Effect of denervation and subsequent resection of antral pouches on secretion from Heidenhain pouches in response to gastrin and histamine.
Gastroent. 51: 4 (1966)
2. ANTINONE R.L., R. BLUVAS and D.F. MAGEE
Antral acidity and gastric secretion.
Ann.Surg. 166: 990 (1967)
3. ANTONSEN S.
Comparison of the stimulating effects of gastrin and histamine on the gastric secretion of rats.
Acta pharmacol. et toxicol. 25: 420 (1967)
4. ANTONSEN S.
Antagonism of gastrin- and histamine-stimulated gastric secretion in rats.
Acta pharmacol. et toxicol. 25: 427 (1967)
5. BARRETT A.M., J. RAVENTOS and R.A. SIDDAL
Influence of some anaesthetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 28: 51 (1966)
6. BEAUMONT W.
Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion.
F.P.Allen, Plattsburgh 1833
7. BEST C.H. and E.W. McHENRY
The inactivation of histamine.
J. Physiol. 70: 349 (1930)
8. CARIDIS D.T., J.F. PORTER and G. SMITH
Detection of histamine in venous blood from the stomach during acid secretion evoked by intravenous pentagastrin.
Lancet 1968 I: 1281
9. CLASSEN M.
Gastrin and its significance.
Digestion 1: 120 (1968)

10. CODE C.F.
Histamine and gastric secretion.
Fed.Proc. 24: 1311 (1965)
11. COOKE A.R., D.L.NAHRWOLD, R.M.PRESHAW and M.J. GROSSMAN
Comparison of endogenous and exogenous gastrin in stimulation of acid and pepsin secretion.
Am.J.Physiol. 213: 432 (1967)
12. COOKE A.R.
Comparison of acid and pepsin outputs from gastric fistula dogs in response to histamine, gastrin and related peptides.
Gastroent. 53: 579 (1967)
13. DALE H.H. and P.P.LAIDLAW
The physiological action of β -imidazol-ethylamine.
J.Physiol. 41: 318 (1910/11)
14. DAVIDSON W.D.
Action of gastrin on the isolated gastric mucosa of the bullfrog.
Proc.Exp.Biol.Med. 121: 545 (1966)
15. DRAGSTEDT L.R., E.R.WOODWARD, E.H.STORER, H.A.OBERHELMAN and C.A.SMITH
Quantitative studies on the mechanism of gastric secretion in health and disease.
Ann.Surg. 132: 626 (1950)
16. DRAGSTEDT L.R., B.C.WALTON and E.R.WOODWARD
Gastrin, a stimulant of pepsin secretion.
Arch.Surg. 86: 304 (1963)
17. DUVAL M.K. and W.E.PRICE
The mechanism of antral regulation of gastric secretion: continuous cross-circulation.
Ann.Surg. 152: 410 (1960)
18. DuVAL M.K. and W.E.PRICE
The mechanism of antral regulation of gastric secretion: discontinuous cross-circulation.
Ann.Surg. 153: 581 (1961)

19. EBERLE J.N.

Physiologie der Verdauung nach Versuchen auf natürlichem und künstlichem Wege.

Ettlinger'sche Verlagsbuchhandlung, Würzburg, 1834

20. EDKINS J.S. and M.TWEEDY

The natural channels of absorption evoking the chemical mechanism of gastric secretion.

J.Physiol. 38: 263 (1909)

21. FELDBERG W and G.W.HARRIS

Distribution of histamine in the mucosa of the gastrointestinal tract of the dog.

J.Physiol.120: 352 (1953)

22. GHOSH M.N. and H.O.SCHILD

Continuous recording of acid gastric secretion in the rat.

Brit.J.Pharmac.Chemother. 13: 54 (1958)

23. de GRAAF R.

Disputatio medica de natura et usu succi pancreati.

Leyden 1664

24. GREGORY R.A. and A.C.IVY

The humoral stimulation of gastric secretion.

Quart.J.Exp.Physiol. 31: 111 (1941)

25. GREGORY R.A., H.J.TRACY, J.M.FRENCH and W.SIRCUS

Extraction of a gastrin-like substance from an pancreatic tumor in a case of Zollinger-Ellison Syndrome.

Lancet 1960 I: 1045

26. GREGORY R.A. and H.J.TRACY

The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa.

Gut 5: 103 (1964)

27. GREGORY R.A.

Memorial lecture: The isolation and chemistry of gastrin.

Gastroent. 51: 953 (1966)

28. GROSSMAN M.J., C.R.ROBERTSON and A.C.IVY
The humoral transmission of the distension stimulus.
Amer.J.Physiol. 153: 1 (1948)
29. GROSSMAN M.J. and C.R.ROBERTSON
Histamine and gastric secretion.
Amer.J.Physiol. 153: 447 (1948)
30. GROSSMAN M.J. and J.E.GILLESPIE
Gastrin
Proc. 22nd Internat. Congr. (Leyden 1962)
31. GROSSMAN M.J.
Physiological role of gastrin.
Fed.Proc. 27: 6 (1968)
32. von HALLER A.
Elementa Physiologiae Corporis Humani.
Tomus sextus: Deglutio, Ventriculus, Omenta, Lien, Pancreas,
Hepar.
Societas Typographica, Bernae 1764
33. HARKINS H.N., N.D.CHAPMAN and L.M.NYHUS
Studies on the vagal release of gastrin and its mechanism.
Bulletin de la Società Internationale de Chirurgie XXII fasc. 1:
48 (1963)
34. HARRISON R.C., W.H. LAKEY and H.A.HYDE
The production of an acid inhibitor by the gastric antrum.
Ann.Surg. 144: 441 (1956)
35. HART W., K.H.WELSCH, J.KLEMPA und W.SCH TZLER
Die vagal-antrale Hemmung des Gastrinmechanismus.
Zschr.f.Gastroent. 6: 257 (1968)
36. HEIDENHAIN R.
Physiologie der Absonderungsvorg nge.
In: Handbuch der Physiologie, I.Teil, Bd.V, S.91
Verlag F.C.W.Vogel, Leipzig 1883
37. HELM J.
Zwey Krankengeschichten.
Camesianische Buchhandlung, Wien 1803

38. van HELMONT J.B.
Ortus Medicinae id est Initia Physicae Inaudita Progressus Medicinae Novus.
Edente Authoris Filio F.M. van Helmont
Editio quarta J.B. Duenet, Lugduni 1655
39. HOLLE F.
Spezielle Magen Chirurgie, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1968)
40. IGGO A.
Gastric mucosal chemoreceptors with vagal afferent fibres in the cat.
Quart.J.Exp.Physiol. 42: 398 (1957)
41. IVY A.C. and J.I.FARRELL
Contributions to the physiology of gastric secretion. The proof of an humoral mechanism.
Amer.J.Physiol. 74: 639 (1925)
42. JOHNSON A.N.jr.
Acid inhibition by the gastric antrum: Experiments on antral and fundic pouches.
Ann.Surg. 159: 252 (1964)
43. JOHNSTON D. and K.JEPSON
Use of pentagastrin in a test of gastric acid secretion.
Lancet 1967: 585
44. KLEIN H.J., T.GHEORGHIU, H.FROTZ und M.EDER
Untersuchungen der Pentagastrinwirkung auf die Sekretion des Rattenmagens.
Zschr.f.ges.exp.Med. 148: 124 (1968)
45. KOMAROV S.A.
Gastrin
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 38: 514 (1938)
46. KONTUREK S. and M.J.GROSSMAN
Acid response to gastrin and related peptides.
Gastroent. 50: 650 (1966)

47. LEE Y.H. and J.H.THOMPSON

Effect of anesthetic agents on maximal histamine-induced gastric secretion in Shay-rats.

Amer.J.Physiol. 213: 1331 (1967)

48. LEVINE R.J.

Effect of histidinedecarboxylase inhibition on gastric acid secretion on rat.

Fed.Proc. 24: 1331 (1965)

49. LICK R.F., H.WELSCH, W.HART, W.BRÜCKNER und K.BENNEWITZ

Hypercalcämie und Magensekretion.

Zschr.f.Gastroent. 4: 225 (1966)

50. LICK F.R., W.L.BRÜCKNER und W.HART

Vergleichende Untersuchungen zur Wirkung von Atropin und n-Butyl-Scopolamin auf die ruhende und stimulierte Magensekretion bei Ratten.

Zschr.f.Gastroent. 5: 275 (1967)

51. LICK F. und D.BALSER

Die Geschichte der angewandten Magenphysiologie.

Materia Medica Nordmark, Wiss. Beiblatt Nr. 60 (1967)

52. LORENZ W. und K.PFLEGER

Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.

Klin.Wschr. 46: 57 (1968)

53. MAKHLOUF G.M., J.P.A.McMANUS and W.J.CARD

The action of gastrin II on the gastric-acid secretion in man.

Lancet 1964/ 485

54. MAKHLOUF G.M., J.P.A.McMANUS and W.J.CARD

The action of the pentapeptide (Icl 50123) on gastric secretion in man.

Gastroent. 51: 455 (1966)

55. MAKHLOUF G.M., J.P.A.McMANUS and W.J.CARD

Comparative effects of gastrin II and histamine on pepsin secretion in man.

Gastroent. 52: 787 (1967)

56. MASON M.C., G.R.GILES and C.CLARK
Continuous intravenous pentagastrin as a stimulant of maximal gastric acid secretion.
Gut 10: 34 (1969)
57. McGUIGAN J.E.
Gastric mucosal intracellular localisation of gastrin by immunofluorescence.
Gastroent. 55: 315 (1968)
58. Multicentre Study
Intramuscular pentagastrin compared with other stimulus tests of gastric secretion.
Lancet 1969: 341
59. OBERHELMAN H.A., S.P.RIGLER and L.R.DRAGSTEDT
Significance of innervation in the function of the gastric antrum.
Amer.J.Physiol. 190: 391 (1957)
60. OLBE L.
Significance of the vagal release of gastrin during the nervous phase of gastric secretion in dogs.
Gastroent. 44: 463 (1963)
61. PASSARO E.P. and M.J.GROSSMAN
Effect of vagal innervation on acid and pepsin response to histamine and gastrin.
Amer.J.Physiol 206: 1068 (1964)
62. PAVLOV J.P. und O.E.SCHUMOVA-SIMANOWSKAJA
Beiträge zur Physiologie der Absonderungen. Die Innervation der Magendrüsen beim Hund.
Arch.Anat.Physiol. (Physiol.Abt.) 1895: 53
63. PE THEIN M. and B.SCHOFIELD
Release of gastrin from the pyloric antrum following vagal stimulation by sham feeding in dogs.
J.Physiol. 148: 291 (1959)
64. POPIELSKI L.
 β -imidazolyldimethylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 178: 214 (1919)

65. PROUT W.

On the nature of the acid and saline matters usually existing in the stomachs of animals.

Phil.Trans.B. (1824), 45

DEAULT M.J., L.S.SEMB, H.N.HARKINS and L.M.NYHUS

on of the gastric antrum and inhibition of the gastric

Ann.Surg. 161: 587 (1965)

67. de TEAUMUR R.A.F.

Sur la digestion des oiseaux. Premier Mémoire.

Mém.Acad.Sci. (1752), 266

68. SCHWANN T.

Über das Wesen des Verdauungsprozesses.

Arch.Anat., Physiol. und wiss.Med.(Herausg.J.Müller) (1836), 90

69. SEELIG H.P.

Gastrin und die Theorie seiner Wirkung.

Med.Welt 18: 2275 (1967)

70. SEWING K.F., G.V.R.BORN and J.R.VANE

Differences in the action of histamine and a related tetrapeptid on gastric secretion in cats,

Naunyn-Schmiedebergs Arch.Pharmak.exp.Path. 251: 181 (1965)

71. SEWING K.F.

Die Bedeutung von Gastrin in der Magenphysiologie.

Dtsch.Med.Wschr. 91: 1508 (1966)

72. SHAY H., D.C.H.SUN and M.GRUENSTEIN

A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat.

Gastroent. 26: 906 (1954)

73. SIRCUS W.

The intestinal phase of gastric secretion.

Quart.J.Exp.Physiol. 38: 91 (1953)

74. SMITH H.

Experimentelle Studien am nach Pavlov isolierten kleinen Magen über die sekretorische Arbeit der Magendrüsen nach den Resektionen Billroth I und II, sowie nach der Pylorusausschaltung nach v. Eiselsberg.

Langenbecks Arch.klin.Chir. 125: 26 (1923)

75. SPALLANZANI L.

Dissertazioni Di Fistica Animale, E Vegetabile.

Presso La Societa Tipografica, Modena 1780

76. TAUBER S. and R.MADISON

The isolation and characterization of porcine gastrin.

J.Biol.Chem. 240: 645 (1965)

77. THOMPSON J.C., H.J.LERNER and J.A.TRAMONTANA

Inhibition of cephalic and antral phases of gastric secretion by antral chalone.

Amer.J.Physiol. 202: 716 (1962)

78. UVNÄS B.

The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion.

Acta physiol.scand., Suppl. 13 (1942)

79. VESALIUS A.

De corporis humani fabrica libri septem apud Oporinum. Basel 1543

80. WERLE E. und H.ZEISBERGER

Über den Histamingehalt der Magenschleimhaut.

Klin.Wschr. 30: 45 (1952)

81. WOODWARD E.R.

Further Studies on the isolated gastric antrum.

Gastroent. 32: 868 (1957)

82. WORMSLEY K.G., M.P.MAHONEY and MARGARETING

Effect of a gastrin-like pentapeptide (ICI 50123) on stomach and pancreas.

Lancet 1966: 993

LEBENS LAUF

Am 17. April 1941 wurde ich als Sohn des techn. Angestellten Franz Siler und seiner Ehefrau Paula Siler, geb. Böhmann in Augsburg geboren.

Dort besuchte ich von 1947 bis 1952 die Löweneck-Volksschule und anschließend bis zum Abitur im Jahre 1962 die Holbein-Oberrealschule.

Im Oktober 1962 wurde ich zur Bundeswehr einberufen und schied nach zweijähriger Dienstzeit als Leutnant d.R. aus.

Im Herbst 1964 nahm ich das Studium der Tiermedizin an der Universität München auf. Zum Sommersemester 1965 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Medizin in München. Hier legte ich das Vorphysikum und Physikum ab und befinde mich nun im 11. Fachsemester.

